

**PAULO ROBERTO DA SILVA MENDES**

**ESTUDO HISTOLÓGICO DA REAÇÃO  
INFLAMATÓRIA AO IMPLANTE DE SILICONE  
REVESTIDO COM POLIURETANO EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Curso de  
Mestrado em Ciências Médicas da  
Universidade Federal de Santa Catarina,  
para obtenção do Título de Mestre em  
Ciências Médicas.

**COORDENADOR: Prof. Dr. Armando José d'Acampora.**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Jorge Bins Ely.**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Armando José d'Acampora.**

**FLORIANÓPOLIS**

**2002**

Mendes, Paulo Roberto da Silva. Estudo histológico da reação inflamatória ao implante de silicone revestido com poliuretano em ratos Wistar. / Paulo Roberto da Silva Mendes. Florianópolis, 2002. 76p.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jorge Bins-Ely.

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Armando José d'Acampora.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina – Curso e Pós-Graduação em Ciências Médicas.

1. Implante mamário 2. Silicones 3. Poliuretanos 4. Staphylococcus epidermidis 5. Ratos Wistar

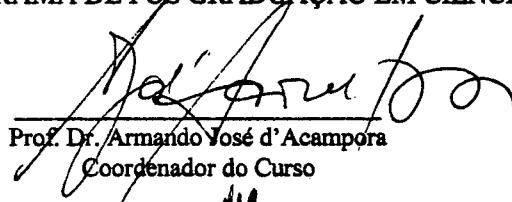


**Universidade Federal de Santa Catarina**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Mestrado em Ciências Médicas**

  
**PAULO ROBERTO DA SILVA MENDES**

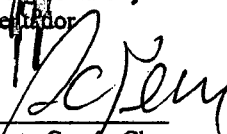
**ESSA DISSERTAÇÃO FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
MESTRE EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

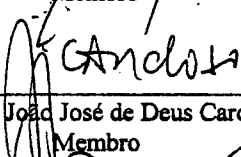
**COM ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA E APROVADA EM SUA  
FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

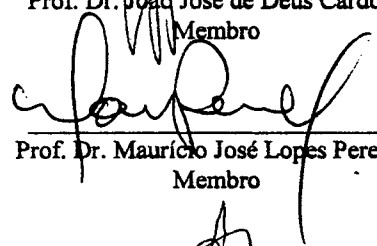
  
Prof. Dr. Armando José d'Acampora  
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

  
Prof. Dr. João Bins Ely  
Orientador

  
Prof. Dr. Roberto Corrêa Chem  
Membro

  
Prof. Dr. João José de Deus Cardoso  
Membro

  
Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira  
Membro

  
Prof. Dr. Augusto Adam Neto

Florianópolis, 18 de fevereiro de 2002.



## ***DEDICATÓRIA***

***À minha esposa Liseane pela paciência e o carinho, e à minha filha Roberta, parte do meu legado ao futuro.***



## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador professor **JORGE BINS-ELY** e co-orientador professor **ARMANDO JOSÉ d'ACAMPORA**, meu muito obrigado pela paciência que tiveram durante todo o tempo do Mestrado.

À Dra. **MARIUCCIA GRACE SCOTT BRUSA**, pela confecção e análise dos cortes histopatológicos.

Ao Dr. **RICARDO TRAMONTE**, por toda avaliação histológica do estudo.

À professora **SÍLVIA MODESTO NASSAR**, pela análise estatística.

Aos residentes de cirurgia plástica do Hospital Universitário (HU) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), pela colaboração durante a realização do experimento.

Ao Dr. **EDUARDO ARNAUT DOS SANTOS LIMA**, pela participação em todas as fases do trabalho.

Ao **CHARLES VEIGA**, técnico da Disciplina de Técnica Operatória por ter cuidado tão bem dos animais.

Ao **LUIZ HENRIQUE PRAZERES**, pela desinteressada ajuda prestada no laboratório da Técnica Operatória e Cirurgia Experimental (TOCE) em meses de trabalho de pesquisa.

À **SILIMED®** - Silicone e Instrumental Médico-Cirúrgico e Hospitalar Ltda, pela confecção dos implantes mamários.

Aos funcionários do Biotério Central da UFSC e, em especial, à sua diretora, **JOANÉSIA MARIA JUNKES ROTSTEIN**, pela colaboração no fornecimento dos animais para a pesquisa.

Ao Serviço de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, na pessoa da Dra. **TEREZINHA FAZZIONI**.

Aos meus ancestrais, que se perderam no tempo mas deixaram seus genes.

À minha mãe, **HILDA DA SILVA MENDES**, que me deu vida e iniciou minha educação.

Ao meu pai, **HÉLIO MENDES**, que me ensinou o que é honra, caráter e dedicação à Medicina.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	7
2. OBJETIVO .....	15
3. MÉTODO .....	16
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO .....	40
6. CONCLUSÕES .....	46
7. REFERÊNCIAS.....	47
NORMAS ADOTADAS.....	56
RESUMO.....	57
SUMMARY .....	58
APÊNDICES .....	60
ANEXOS .....	71

## 1. INTRODUÇÃO

A mudança dos padrões de beleza fez com que cada vez mais mulheres procurem um cirurgião plástico a fim de corrigir as alterações de volume e consistência das mamas através da colocação de implantes mamários <sup>1,2</sup>.

A mamoplastia de aumento é uma das cirurgias mais realizadas em todo o mundo, sendo a cirurgia plástica mais comum em mulheres entre 19 e 34 anos de idade nos EUA <sup>3</sup>.

A tentativa de aumentar as mamas vem de longa data <sup>3</sup>, assim como a utilização do tecido autógeno, que foi inicialmente utilizado com este objetivo <sup>1, 2, 3</sup>.

Em 1895, CZERNY <sup>4</sup> transplantou um lipoma de dorso na tentativa de corrigir um defeito mamário; BERSON <sup>5</sup> (1945) relatou o uso de enxertos dermo-gordurosos e dermo-fáscio-gordurosos; BAMES <sup>6, 7</sup> (1950, 1953), CONWAY e SMITH <sup>8</sup> (1958), WATSON <sup>9</sup> (1959) relataram suas experiências com a técnica de BERSON <sup>5</sup>.

LONGACRE <sup>10, 11</sup> (1953, 1956) descreveu retalho dermo-gorduroso pediculado no sulco mamário.

MALINIAC <sup>12</sup> (1950), MARINO <sup>13</sup> (1952), O'CONNOR <sup>14</sup> (1964), GOULIAN e MCDIVITT <sup>15</sup> (1972) relataram retalhos similares ao de LONGACRE <sup>10, 11</sup> para mamoplastia de aumento e reconstrução mamária após mastectomia e BIRCOLL <sup>16</sup> (1987) utilizaram gordura originada de lipoaspiração para injetar nas mamas.

Porém, diante de resultados tão desalentadores com tecidos autógenos, pesquisadores de todo o mundo buscaram nas substâncias aloplásticas uma possível solução para este problema <sup>1, 2, 3</sup>.

Aparentemente, a primeira tentativa com substâncias aloplásticas, foi com parafina. GERSUNY <sup>17</sup> em 1942, injetou parafina nas mamas, no entanto não foi uma boa alternativa.

Em 1961, portanto, 29 anos após, uma injeção de silicone foi pela primeira vez utilizada por UCHIDA <sup>18</sup>.

No entanto, foram relatados casos de inflamação crônica, cistos, nódulos, necrose de pele e de mama e até óbitos <sup>19, 20, 21</sup>.

KOPF <sup>22</sup> e ORTIZ-MONASTERIO <sup>23</sup>, também descreveram complicações após o uso de substâncias aloplásticas para aumentar as mamas.

Como estas substâncias injetáveis não lograram êxito, a nova tentativa para aumento cosmético das mamas foram as esponjas à base de polivinil-éter, poliuretano e politetrafluoroetileno (TEFLON <sup>®</sup> (a) <sup>24, 25, 26, 27, 28, 29</sup>).

Complicações logo ocorreram, revelando contratura capsular firme, dureza, irregularidades, assimetria e imobilidade. Infecção e drenagem crônica também ocorreram. Tais resultados não satisfaziam esteticamente, e os sintomas das complicações não eram tolerados pelos pacientes <sup>1, 3</sup>.

Outra tentativa foi feita com próteses infláveis <sup>30</sup>.

REES <sup>31</sup> em 1973, publicou um trabalho com a versão americana do implante. Os implantes eram inicialmente cheios com DEXTRAN <sup>®</sup> (b) <sup>31</sup>. O endurecimento das mamas ocorreu em 30% dos casos <sup>31, 32</sup>. Esvaziamento e “falência” do implante também ocorreu em 76% dos casos em 3 anos <sup>33</sup>.

GROSSMAN <sup>34</sup> em 1973, relatou o fracasso do implante em 0,5% em uma casuística de 1700 casos submetidos à colocação de implantes mamários cheios com solução salina.

---

<sup>(a)</sup> C.I du Pont de Nemours and Company – USA.

<sup>(b)</sup> Halexistar Indústria Farmacêutica LTDA – Goiás.

Estudos posteriores observaram o esvaziamento dos implantes entre 3,4 a 15,5% <sup>35, 36</sup>. Muitos problemas ocorriam devido a alterações nas válvulas e o esvaziamento acarretava dobras e vincos nas mamas <sup>35, 36</sup>.

Durante a Segunda Guerra Mundial, a *DOW-CORNING* <sup>® (c)</sup> desenvolveu o silicone gel para funcionar como agente isolante <sup>3</sup>.

O primeiro estudo clínico com o silicone gel foi realizado em 1962 <sup>3</sup>.

CRONIN e GEROW <sup>37</sup> em 1964, tiveram a idéia de incluir o silicone dentro de uma fina e sólida membrana de silicone no formato natural de uma mama para o aumento mamário.

O implante possuía na região posterior um dispositivo de DACRON <sup>® (d)</sup> para fixação na parede torácica a fim de não permitir a mobilização do mesmo <sup>37</sup>.

Porém, a contratura continuou ocorrendo neste tipo de implante, associada à dor e ao endurecimento e, muitas vezes, com enrugamento <sup>37</sup>. Observou-se também, que ocorria extravasamento de silicone gel através da cápsula <sup>38, 39</sup>.

A empresa *DOW-CORNING* <sup>®</sup> realizou, então, mudança na superfície interna do implante reduzindo, assim, o extravasamento para algo em torno de 10% <sup>3</sup>. Tal mudança acarretou também diminuição, *in vivo*, de 92% das cápsulas <sup>3</sup>.

Em 1986, CAFFEE <sup>40</sup> demonstrou um decréscimo importante na espessura e na contratura capsular com o uso de implantes com baixa taxa de extravasamento, quando comparados com os implantes comuns.

Embora os implantes com solução salina no interior também colocassem partículas de silicone no interior da cápsula <sup>41</sup>, dados clínicos revelaram que

---

<sup>(c)</sup> Dow Corning Corporation <sup>®</sup> – USA.

<sup>(d)</sup> C.I du Pont de Nemours and Company – USA.

implantes salinos retro-mamários produziam contratura capsular em 27% dos casos e os com silicone gel, 56% <sup>42</sup>.

Em 1974, surge o implante com duplo *lúmen*, que possuía uma área de volume ajustável para solução salina e outra fixa com silicone gel <sup>3</sup>. Existia a possibilidade de utilizar antibióticos e corticóides no *lúmen* <sup>3</sup>. Houve redução na contratura capsular usando silicone duplo *lúmen* em comparação com os implantes de silicone gel <sup>3</sup>.

Os implantes de silicone revestidos com uma fina camada de poliuretano surgem em 1970, introduzidos por ASHLEY <sup>43</sup>. Ele acreditava que tais implantes produziam mamas macias por permitirem que as fibras colágenas crescessem dentro da camada externa da espuma de poliuretano.

As seguintes séries, MELMED <sup>44</sup>, HESTER <sup>45</sup> e SHAPIRO <sup>46</sup>, totalizaram uma descrição de 1000 pacientes, observando-se contratura capsular em 1 a 2% dos casos em um seguimento de 2 a 6 anos, independente dos implantes serem colocados retro-glandulares ou retro-musculares.

Ocasionalmente, observavam-se eritema, edema e sensação de queimor em algumas pacientes. Tais achados eram auto limitados e respondiam a tratamento sintomático <sup>44, 45, 46</sup>.

O implante de poliuretano passou a ser o de escolha no tratamento de mamas com contratura capsular <sup>47</sup>.

Outros estudos demonstraram que a capa de poliuretano, após semanas a meses, sofria descolamento da capa de silicone gel e os fragmentos de poliuretano ficavam incorporados profundamente na cápsula peri-implante <sup>48, 49</sup>.

Os implantes de poliuretano consistem em um poliéster poliuretano, o qual se ativado por esterases do organismo pode, teoricamente, ser degradado em 2,4-diisocianato <sup>50</sup> e toluenodiamina <sup>51</sup>. Esta última tem sido associada ao aumento de tumores em roedores, principalmente, tumores de fígado <sup>51</sup>.

BATICH <sup>52</sup>, em 1989, descreveu, *in vitro*, evidências experimentais que tais achados podem ocorrer em humanos.

Devido aos problemas citados acima surge, na década de 80, o implante de silicone com superfície texturizada, que teoricamente teria as mesmas vantagens do implante com superfície revestida com poliuretano sem os efeitos adversos <sup>1,3</sup>.

Tais fatos e achados *in vitro* contribuíram voluntariamente para que os fabricantes americanos (EUA) retirassem do mercado, em 1991, os implantes com cobertura de poliuretano <sup>1</sup>.

A contratura da cápsula fibrosa que se forma ao redor dos implantes mamários de silicone continua sendo a complicação mais comum nas mamoplastias <sup>53, 54, 55</sup>. A consequência clínica da contratura capsular varia de mamas firmes globulares, desconforto, dor, até extrusão dolorosa dos implantes <sup>56</sup>. Não há conhecimento por que algumas pacientes desenvolvem contratura capsular, enquanto outras não, nem por que algumas mulheres desenvolvem contratura capsular apenas em um lado implantado <sup>1, 56</sup>.

A etiologia da contratura capsular é incerta e provavelmente multifatorial, sendo objeto de inúmeros estudos em humanos e animais, em que o achado mais comum e inegável é a existência da relação entre a cápsula fibrosa e a presença de infecção subclínica com vários tipos de bactérias, sendo a principal relacionada, o *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), estando presente em 67% nas secreções mamilares e em 17% das culturas de implantes infectados <sup>57, 58, 59, 60, 61, 62</sup>.

Trabalhos com objetivo de controlar esta complicação utilizaram soluções antissépticas – antimicrobianas para lavar os implantes antes de serem introduzidos, mostrando diminuir a incidência de contratura capsular <sup>59, 60</sup>.



Em 2000, ADAMS <sup>63</sup> realizou estudo *in vitro* avaliando o uso de substâncias antimicrobianas contra as principais bactérias, a princípio relacionadas na etiologia da cápsula fibrosa.

Os trabalhos experimentais pesquisados com o intuito de estudar a etiologia da contratura capsular foram realizados utilizando-se implantes mamários de silicone sem o revestimento com poliuretano <sup>56, 61</sup>. A análise histológica peri-implante da reação inflamatória do tecido conjuntivo não está descrita com precisão na maioria destes trabalhos <sup>64, 65</sup>.

O tecido conjuntivo caracteriza-se, morfológicamente, por apresentar diversos tipos celulares, separados por abundante material intercelular sintetizado por eles. Esse material é representado por fibras do conjuntivo e substância fundamental amorfa. Banhando as células, fibras e a substância amorfa, há uma pequena quantidade de plasma, possuindo vários tipos celulares, cada um com características morfológicas e funcionais próprias <sup>66</sup>.

Essas células são os fibroblastos, macrófagos, células mesenquimatosas indiferenciadas, mastócitos, plasmócitos, células adiposas e leucócitos. Desempenham as seguintes funções: sustentação, preenchimento, nutrição e defesa <sup>66</sup>.

Esta defesa do organismo é produzida por uma reação inflamatória realizada por células fagocitárias ou produtoras de imunoglobulinas <sup>66</sup>.

A reação inflamatória pode ser dividida em um padrão agudo ou crônico. A inflamação aguda é de curta duração, durando no máximo poucos dias, caracterizada por exsudação de proteínas plasmáticas e migração, principalmente, de leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) <sup>67</sup>.

A inflamação crônica é de longa duração, semanas a meses, e é caracterizada histologicamente com a presença de infiltrado mononuclear, principalmente, linfócitos e macrófagos, e proliferação de vasos sanguíneos e de tecido conjuntivo <sup>67</sup>.

Dentre as células do infiltrado mononuclear, o macrófago é a figura central da inflamação crônica, por ser responsável pela grande variedade de substâncias biologicamente ativas que pode produzir <sup>67</sup>.

Os macrófagos surgem através da transformação de monócitos em macrófagos ou por divisão celular local. Após sua ativação, por citocinas (interferon- $\gamma$ ), secretadas por linfócitos T sensibilizados, endotoxinas bacterianas, proteínas ligadas à fibronectina ou outros mediadores químicos, ocorre secreção de uma larga variedade de mediadores <sup>67</sup>.

As substâncias secretadas pelos macrófagos são: elastase, collagenase, ativador do plasminogênio, fosfatase, lipases, componentes do sistema do complemento, fatores da coagulação, metabólicos reativos do oxigênio, eicosanóides, fatores de crescimento, óxido nítrico e, principalmente, interleucina 1 e fator de necrose tumoral, resultando em injúria, aumento de fibroblasto e fibrose tecidual <sup>67</sup>.

Embora os leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos) sejam característicos do processo de inflamação aguda, muitas formas de inflamação crônica, com duração de meses, podem continuar apresentando grande número de neutrófilos induzidos por presença bacteriana persistente, células necróticas ou por mediadores produzidos por macrófagos <sup>67</sup>.

O processo inflamatório crônico pode seguir a uma inflamação aguda, ou mais freqüentemente, de maneira insidiosa e muitas vezes assintomática, aparecendo nas seguintes situações: infecção persistente por certos microorganismos, em determinadas situações de reação imunológica e na exposição prolongada de agentes potencialmente tóxicos exógenos ou endógenos <sup>67</sup>.

Ocorrendo uma reação persistente, há uma destruição celular induzida, principalmente, por células inflamatórias, associadas ao reparo do tecido conjuntivo, com angiogênese e fibrose <sup>67</sup>.

A inflamação granulomatosa é um modelo distinto de inflamação crônica, caracterizada por granulomas formados por mediação imunológica de linfócitos T ou pela presença de irritantes pobremente digeríveis por células fagocitárias <sup>67</sup>.

Existem dois tipos de granulomas: o granuloma imunológico e o de corpo estranho. Sendo, o último, iniciado pela presença de corpos estranhos relativamente inertes ao organismo <sup>67</sup>.

Nos granulomas antigos, há presença de uma margem de fibroblastos e tecido conjuntivo, envolvendo-os <sup>67</sup>.

Os granulomas consistem na agregação microscópica de macrófagos ativados, de aparência modificada (células epitelióides), envoltos por um colar de leucócitos mononucleares, principalmente linfócitos e ocasionalmente células plasmáticas <sup>67</sup>.

Freqüentemente, as células epitelióides fundem-se formando células gigantes na periferia ou, muitas vezes, no centro dos granulomas <sup>67</sup>.

As células gigantes têm, em média, de 40 a 50  $\mu\text{m}$  de diâmetro, com um amplo citoplasma contendo de 20 a 50 pequenos núcleos, arranjados na periferia (células gigantes do tipo Langhans) ou arranjados ao acaso (células gigantes de corpo estranho) <sup>66, 67</sup>.

Nos demais trabalhos existentes não houve uma análise morfométrica detalhada da reação inflamatória peri-implante <sup>64, 65</sup>.

Portanto, a motivação para este estudo foi a necessidade de avaliar a reação inflamatória ao redor dos implantes de silicone revestidos com poliuretano, estudando-se também, possíveis alterações histológicas relacionadas ao uso de antimicrobianos e contaminação bacteriana.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar, histologicamente, a reação inflamatória aos implantes de silicone revestidos por poliuretano, com contaminação bacteriana, associada ou não ao uso de antimicrobianos.

### **3. MÉTODO**

#### **3.1 AMOSTRA**

Utilizou-se 35 ratos albinos fêmeas, adultos, da linhagem WISTAR (*Rattus norvergicus albinus*, *Rodentia mamalia*), com idade média de 4 meses e peso médio de 180 gramas, provenientes do Biotério Central da UFSC. Foram submetidos ao experimento após um período de cinco dias para adaptação no Laboratório de Técnica Operatória e Cirurgia experimental (TOCE) do Departamento de Clínica Cirúrgica da UFSC.

Durante toda a investigação, os animais foram acondicionados em gaiolas de plástico de 16 x 40 x 60 centímetros (cm), receberam água e alimentação própria para a espécie, permanecendo acomodados à luz natural e em condições de ambiente adequadas, mantido o ciclo dia/noite (ANEXO 1) (ANEXO 2).

Os ratos receberam nas 12 horas que antecederam o experimento, somente água.

Os animais foram distribuídos em 7 grupos, cujo  $n=5$ . Para cada animal criou-se uma ficha protocolar (APÊNDICE 1).

#### **3.2 GRUPOS DE ANIMAIS**

Os animais foram distribuídos em 7 grupos:

**Grupo I – Grupo controle:**

A cavidade formada por meio de dissecação, no dorso dos animais para alojar o implante de silicone não foi contaminada e os implantes não foram imersos na solução antimicrobiana.

**Grupo II**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^1$  bactérias/ml antes da colocação do implantes.

**Grupo III**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^3$  bactérias/ml antes da colocação dos implantes.

**Grupo IV**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^5$  bactérias/ml antes da colocação dos implantes.

**Grupo V**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^1$  bactérias/ml e imersão dos implantes na solução antimicrobiana.

**Grupo VI**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^3$  bactérias/ml e imersão dos implantes na solução antimicrobiana.

**Grupo VII**

Contaminação da cavidade com 0,5 ml da solução de  $10^5$  bactérias/ml e imersão dos implantes na solução antimicrobiana.

Os animais foram numerados de 1 a 35 aleatoriamente, por sorteio simples, desconhecendo-se o procedimento a que cada um seria submetido.

### 3.3 CULTURA BACTERIANA

O *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 35547) foi fornecido pelo Serviço de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC. As concentrações de  $10^1$ ,  $10^3$  e  $10^5$  foram conseguidas através de diluição utilizando-se a escala de MAC FARLAND.

A escala de MAC FARLAND consiste na aferição indireta de uma suspensão bacteriana pelo seu grau de turvação (turbidimetria), ou melhor, pela capacidade de dispersão da luz.

Na prática, é de uso corrente o emprego de uma escala visual de turvação obtida pela mistura de quantidades variáveis de uma solução de cloreto de bário a 1% e de ácido sulfúrico a 1%.

Normalmente, considera-se que o tubo número 1 da escala de MAC FARLAND corresponda a uma amostra com 300.000 bactérias por mililitro.

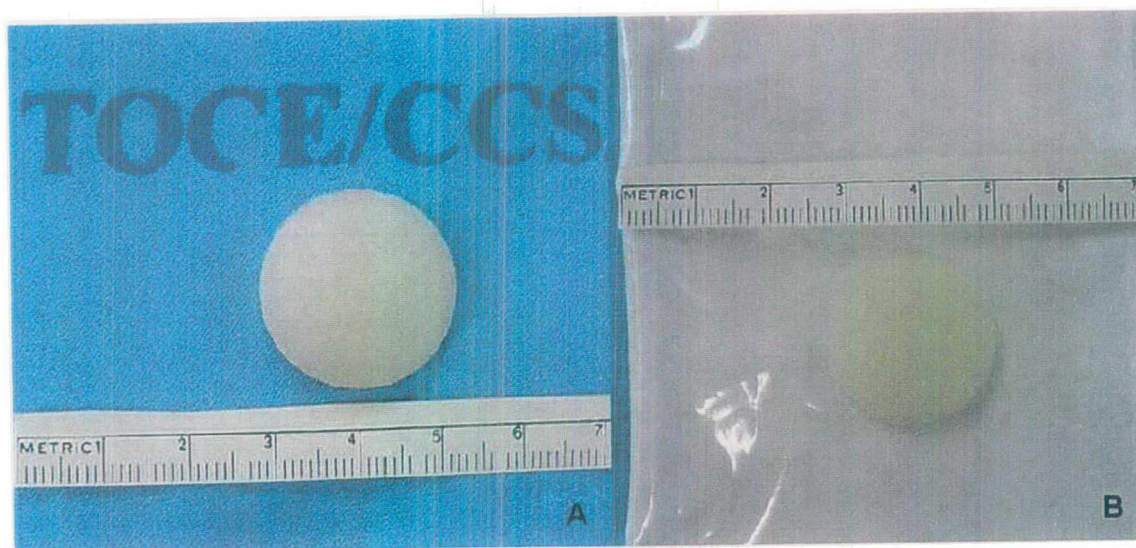
### 3.4 IMPLANTES

Os implantes utilizados foram de silicone gel revestidos com espuma de poliuretano, com volume de 2 ml, com 2 cm de diâmetro por 1 cm de altura, de forma arredondada, sendo uma das superfícies plana e a outra convexa (FIGURA 1-A). Estes implantes foram fornecidos pela SILIMED<sup>®</sup> <sup>(e)</sup>, empresa brasileira fabricante de implantes mamários. Os implantes foram acondicionados

---

<sup>(e)</sup> SILIMED<sup>®</sup> – Silicone e Instrumental Médico-Cirúrgico e Hospitalr Ltda. Rio de Janeiro – RJ.

separadamente e esterilizados pela própria SILIMED<sup>®</sup> em óxido de etileno (FIGURA 1-B).



**FIGURA 1** – Implante de silicone gel com 2ml de volume revestido com poliuretano de forma arredondada, com 2 cm diâmetro (A), esterilizado em óxido de etileno (B).

### 3.5 SOLUÇÃO ANTIMICROBIANA

A solução antimicrobiana utilizada foi composta de 50 ml de iodo povidona (LABORIODINE<sup>®(f)</sup>), 1 g de cefazolina sódica (KEFAZOL<sup>®(g)</sup>), 80 mg de sulfato de gentamicina (GARAMICINA<sup>®(h)</sup>) e 500 ml de solução salina estéril, na qual era envolvido o material a ser implantado durante 5 minutos.

<sup>(f)</sup> LABORIODINE<sup>®</sup>: especialidade farmacêutica produzida pelo Laboratório BIOSINTÉTICA Ltda. São Paulo.

<sup>(g)</sup> KEFAZOL<sup>®</sup>: especialidade farmacêutica produzida por ELI LILLY do Brasil Ltda. São Paulo.

<sup>(h)</sup> GARAMICINA<sup>®</sup>: especialidade farmacêutica produzida pela Ind. Química e Farm. SCHERING PLOUGH S.A.



### 3.6 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Após a pesagem, os animais foram submetidos a uma injeção intramuscular de 35mg/Kg de peso corporal, de uma solução de pentobarbital sódico 3% (HYPNOL<sup>®</sup> <sup>(i)</sup>).

A efetividade da anestesia foi avaliada pela ausência de movimentação do reflexo córneo-palpebral (*cornea palpebrae*) e pela inexistência de reação motora após preensão, com pinça, do coxim adiposo de uma das patas traseiras (*membrum pelvinum*). Uma vez comprovado o plano anestésico, os animais foram submetidos ao procedimento operatório.

### 3.7 PROCEDIMENTO OPERATÓRIO

Após atingirem o plano anestésico, os animais foram posicionados em decúbito ventral em placas de madeira de 30 x 35 cm, e fixados com fios nas patas dianteiras (*membrum thoracicum*) e traseiras (*membrum pelvinum*) (FIGURA 2-A).

Realizou-se a epilação por arrancamento de uma área de aproximadamente 4 x 5 cm da região dorsal, seguido da antisepsia da região com solução digluconato de clorexidina à 4 % (RIOHEX<sup>®</sup> <sup>(i)</sup>) (FIGURA 2-B).

A diérese foi realizada com bisturi de lâmina número 15 e complementada com tesoura de METZENBAUM até um comprimento de 2,5 cm no sentido podo-cefálico sobre a região da coluna vertebral.

---

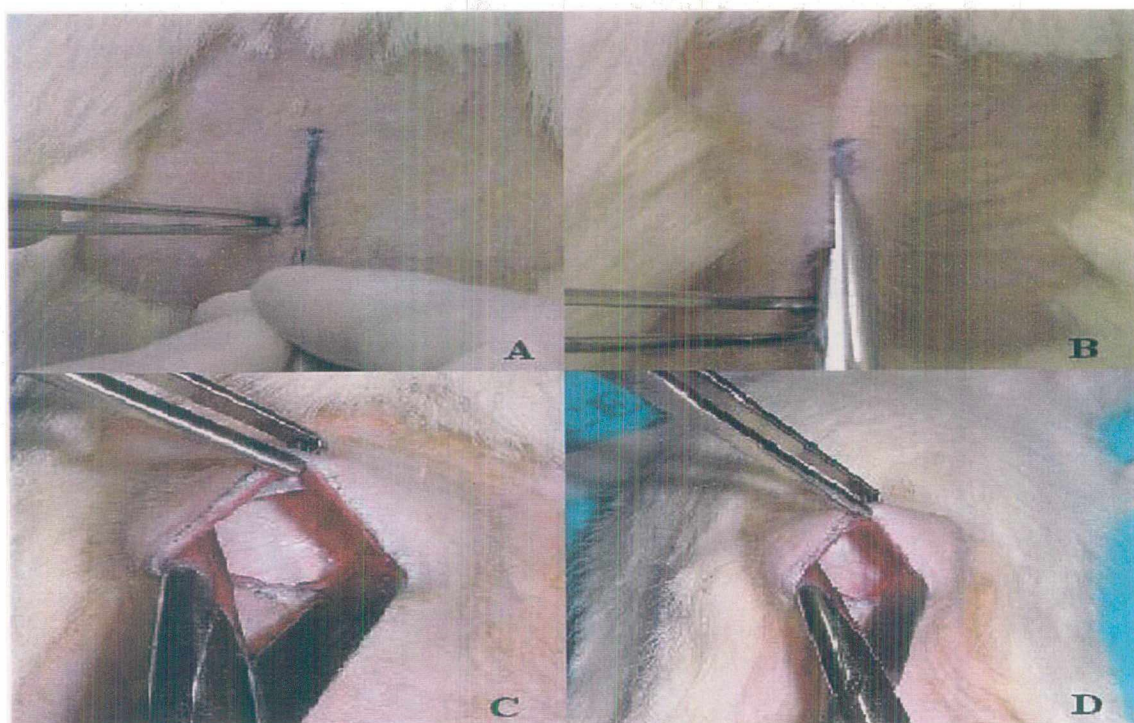
<sup>(i)</sup> HYPNOL<sup>®</sup>: especialidade farmacêutica produzida pelo Laboratório FONTOVETER.

<sup>(i)</sup> RIOHEX<sup>®</sup>: especialidade farmacêutica produzida pela Indústria Farmacêutica RIOQUÍMICA Ltda.

Realizou-se descolamento com tesoura e pinça de dissecação para formação de uma cavidade suficientemente grande que possibilitasse a colocação do implante entre a aponeurose e o subcutâneo (FIGURA 3-A,B,C e D).



**FIGURA 2** - Posicionamento do animal, epilação e antisepsia (A e B).



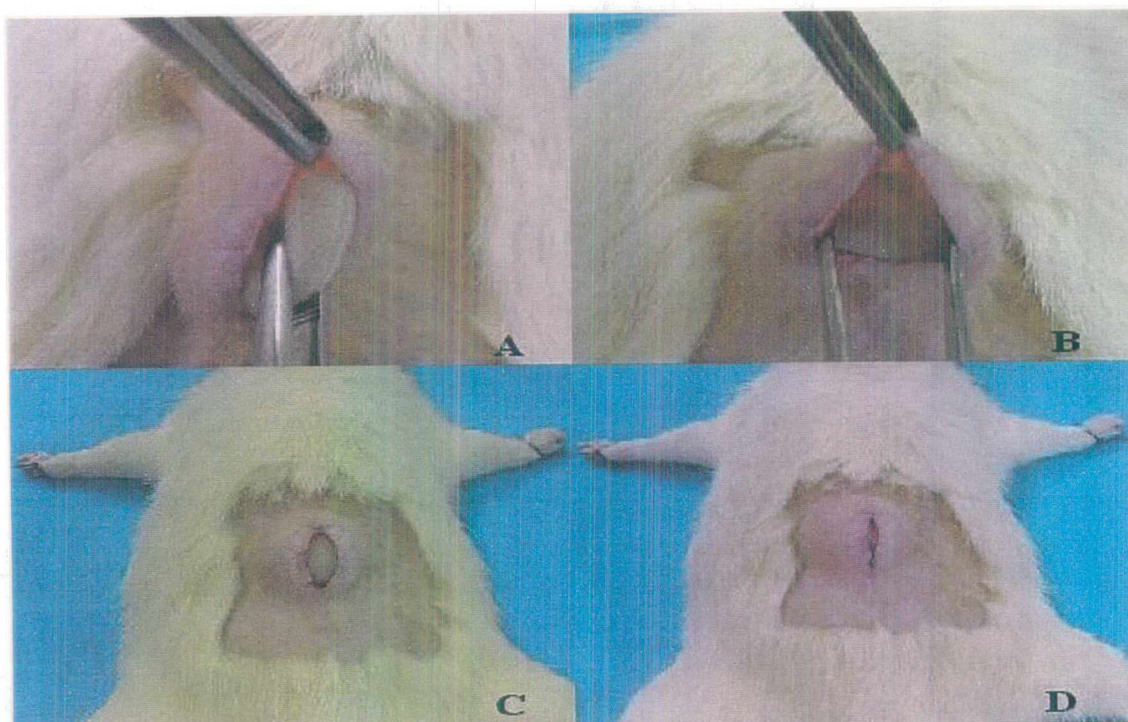
**FIGURA 3** – Diérese criando a cavidade para o implante de silicone (A, B, C e D).



Os implantes foram colocados todos no mesmo dia, por uma única equipe de trabalho, sem variação da técnica operatória (FIGURA 4- A, B, C e D).

Quando considerada adequada a acomodação dos implantes na loja formada, realizou-se a síntese dos bordos da ferida operatória através de ponto contínuo com fio de náilon 5-0 (MONONYLON<sup>®</sup> <sup>(k)</sup>) (FIGURA 5- A, B e C).

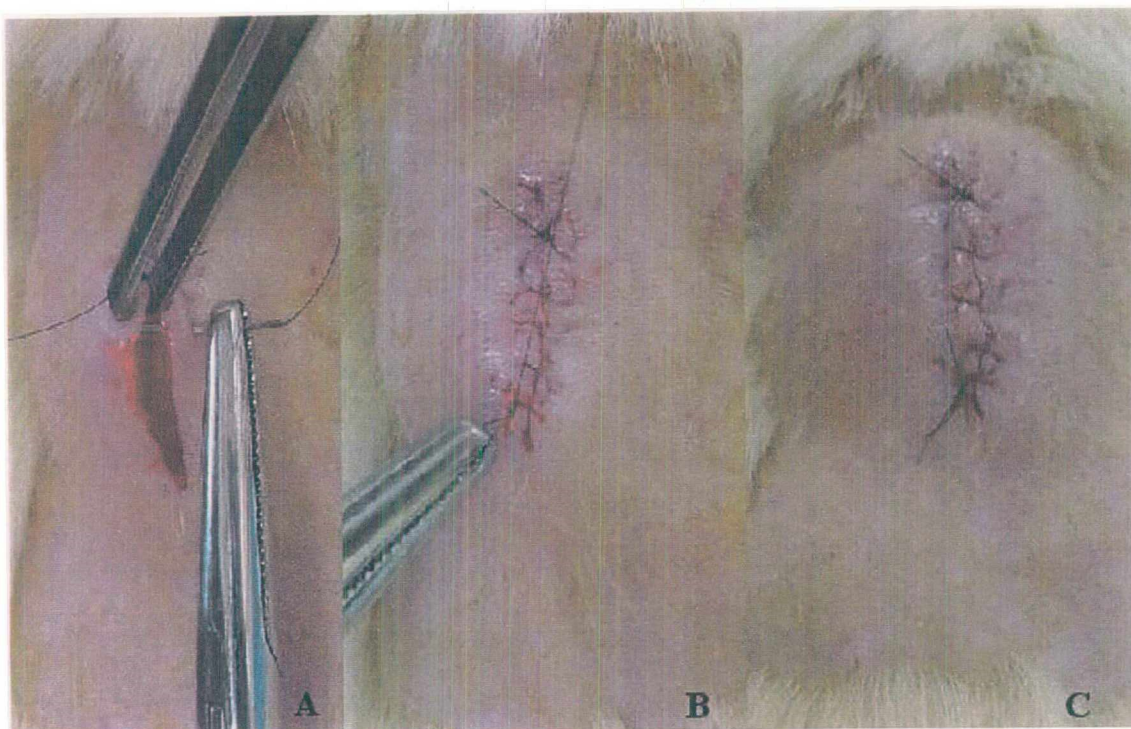
Todos os passos do procedimento cirúrgico foram fotografados com câmera digital fabricada pela SONY<sup>®</sup> <sup>(l)</sup>, modelo MAVICA (MVC-FD90), de 1.472 x 1004 pontos de definição, com 1,6 mega *pixels*.



**FIGURA 4** - Prótese de silicone revestido com poliuretano sendo implantada na cavidade subcutânea (A, B, C e D).

<sup>(k)</sup> MONONYLON<sup>®</sup> - Nylon preto monofilamento. Ethicon – Johnson & Johnson produtos profissionais Ltda. São Paulo.

<sup>(l)</sup> SONY<sup>®</sup> - SONY comércio e indústria Ltda. São Paulo.



**FIGURA 5** – Síntese da pele após implante de prótese de silicone revestido com poliuretano (A, B e C).

### **3.8 PROCEDIMENTO DE RETIRADA DO IMPLANTE**

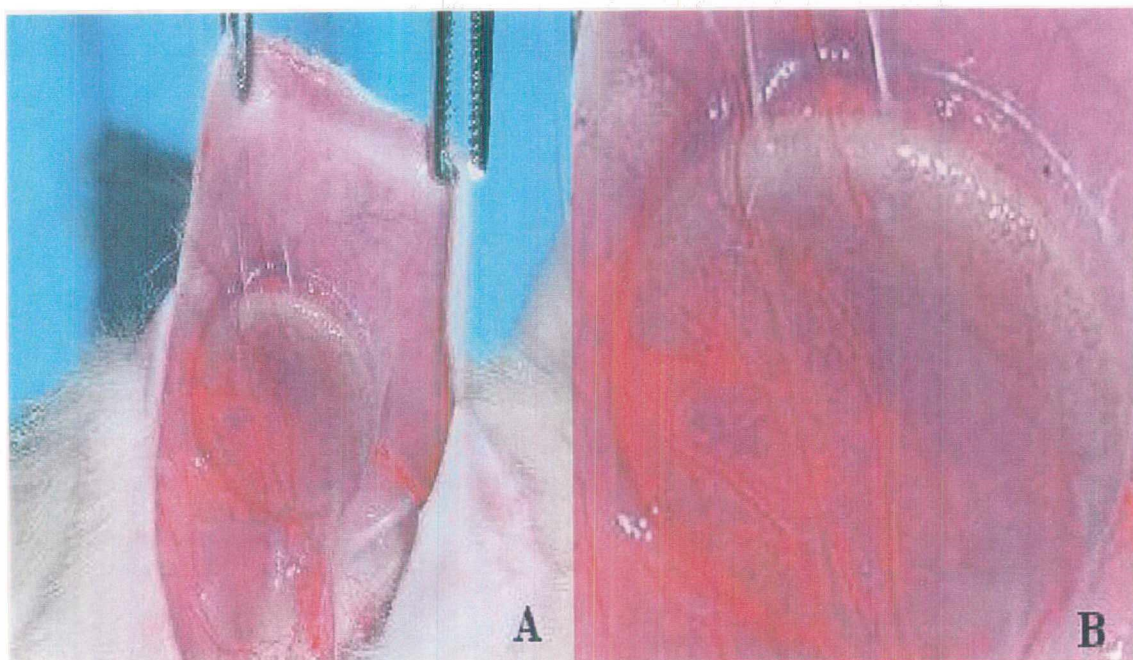
Após 30 dias da realização do experimento, todos os animais foram submetidos à eutanásia por inalação de éter etílico em um compartimento fechado.

Antes da retirada dos implantes observou-se a ausência de movimentos respiratórios e do reflexo córneo-palpebral para confirmar a morte do animal.

Foram retiradas por meio de incisão com lâmina bisturi número 15, em bloco único a epiderme, derme, cápsula posterior, implante e cápsula anterior ao implante, com margem peri-implante de 1 cm, de todos os animais para estudo histológico (FIGURA 6- A e B).



As peças operatórias foram fixadas em formalina, em frasco com volume equivalente a 3 vezes o volume das peças, com os frascos devidamente identificados e individualizados



**FIGURA 6** - Retirada em bloco da epiderme, derme, cápsula peri-implante e implante de silicone (A e B).

### 3.9 AVALIAÇÃO MORFOMÉTRICA

De cada peça operatória, obteve-se três cortes transversais paralelos entre si, com cerca de 2 mm de distância entre cada um. O primeiro corte situou-se na região central (b) e os outros dois cortes, lateralmente ao primeiro (a-c, respectivamente) (FIGURA 7- A e B).

O silicone presente no interior das secções foi retirado manualmente.

Os três cortes da peça foram submetidos ao processamento convencional para exame histológico, incluídos em parafina e cortados em micrótomo manual

na espessura de 2 micra. Os cortes foram corados com hematoxilina e eosina (HE).

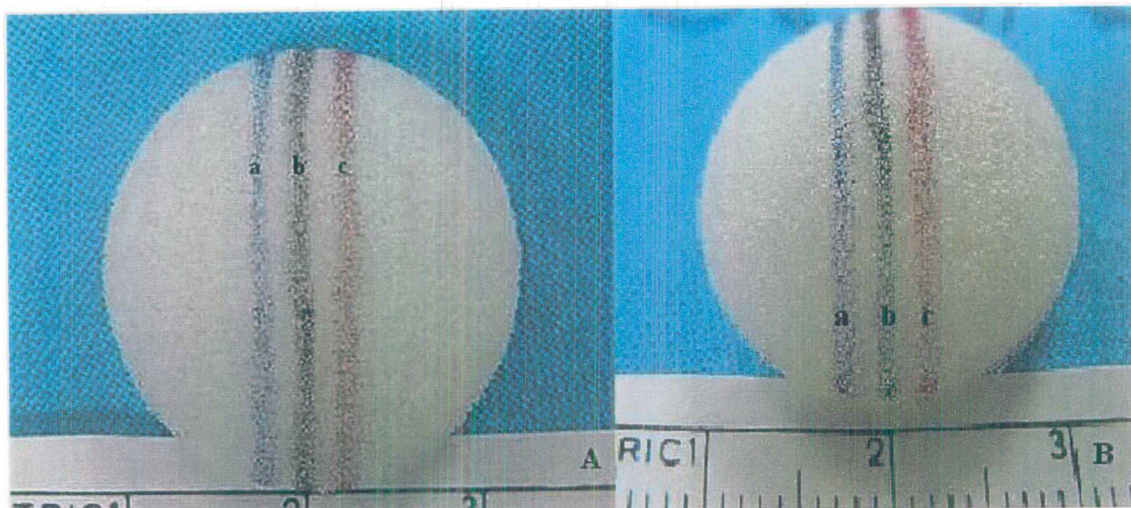


FIGURA 7 – Implante de silicone revestido com poliuretano, ilustrando os locais dos cortes realizadas (a, b, c) para o estudo morfométrico (A, B).

Para esta análise foi utilizado microscópio biocular ZEISS<sup>® (m)</sup> (Mod. LABOVAL 4), equipado com uma grade ocular previamente calibrada com 100 divisões. Esta grade estabelece uma área dentro do corte histológico com  $102 \mu^2$  (FIGURA 8).

Em cada corte foi realizada análise morfométrica em duas regiões do implante, uma posterior (entre a pele e o implante) e outra anterior (entre o implante e a aponeurose), nestas regiões foram estabelecidas duas áreas com  $102 \mu^2$  cada uma, dentro das quais foram observados os seguintes parâmetros<sup>68</sup>:

a) Número de Polimorfonucleares (PMN):

Foram contados os PMN presentes em cada uma das áreas por 2 observadores distintos, sem que os mesmos soubessem a qual grupo experimental pertenciam as lâminas em análise;

<sup>(m)</sup> Carl ZEISS<sup>®</sup> Company – USA.



b) Número de Mononucleares (MO):

Foram contados os MO presentes nestas duas áreas supracitadas, seguindo os mesmos critérios anteriores;

c) Células Gigantes do tipo corpo estranho (CCG):

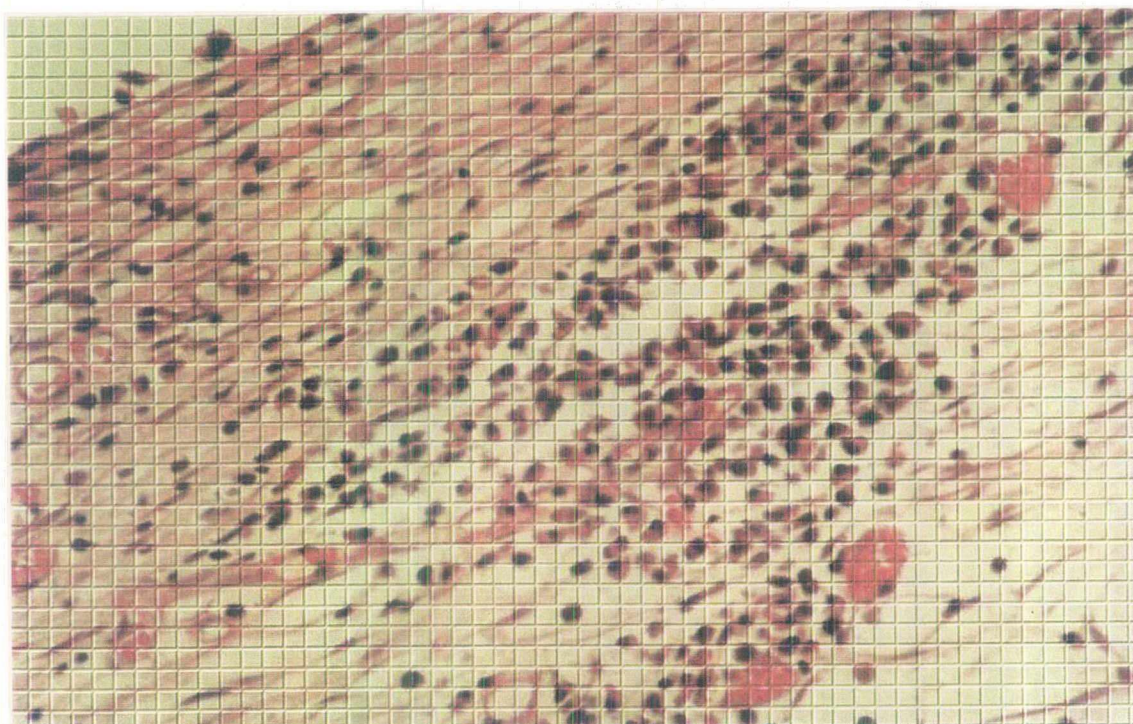
Foi analisada a presença de CCG, e seu número dentro destas áreas, seguindo os mesmos critérios anteriores;

d) Macrófagos:

A presença ou ausência de macrófagos isolados no tecido conjuntivo;

e) Outros tipos celulares:

A presença ou ausência de outros tipos celulares dentro das 2 áreas observadas.



**FIGURA 8** – Ilustração esquemática da grade com 100 divisões, utilizada na análise morfométrica, com área de  $102 \mu^2$ .

Foi mensurado com auxílio de uma ocular histométrica com objetiva de 10x, previamente calibrada, a espessura do tecido conjuntivo neo-formado em torno do implante nas duas regiões supracitadas (FIGURA 9). Nesta análise foi estabelecido o seguinte parâmetro:

- a) Como início da espessura do tecido conjuntivo neo-formado, utilizou-se o núcleo da primeira célula que aparece sobre a camada de poliuretano presente no implante e o último núcleo presente no corte histológico após o tecido conjuntivo neo-formado.

Desta forma, obtivemos duas medidas em cada corte histológico da espessura do conjuntivo neo-formado após o implante, tanto da região voltada para a pele do rato, como da região voltada para a aponeurose muscular. Cada medida foi multiplicada por 10, afim de obter um valor em micrômetros ( $\mu\text{m}$ ).

Os dados morfométricos assim obtidos foram colocados em uma tabela do EXCEL<sup>®(n)</sup> (APÊNDICE 2).

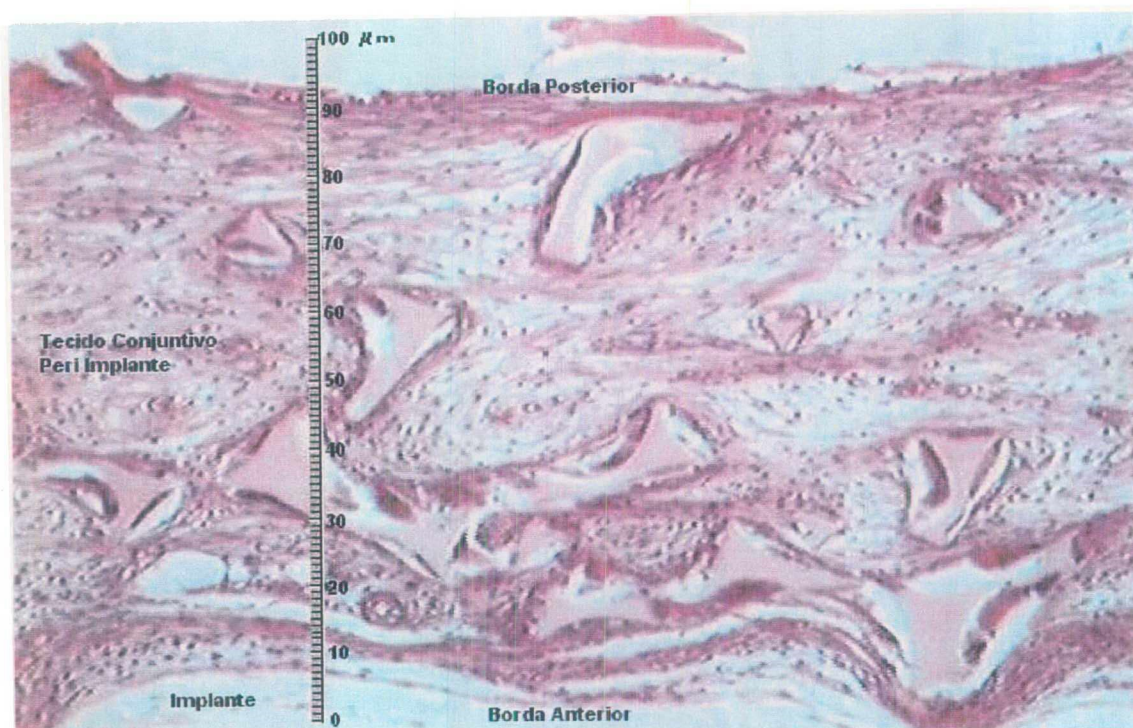
Realizou-se fotos das lâminas, com fotomicroscópio (NIKON AFX-DX - LABOPHOT - 2<sup>®(o)</sup>) equipado com câmera NIKON FX 35 DX<sup>®(o)</sup>, com filme colorido, ASA 400, com abertura do diafragma da câmera, luminosidade e tempo de exposição do filme fotográfico, automaticamente ajustado pela máquina. (FIGURA 10, 11, 12, 13, 14, 15).

---

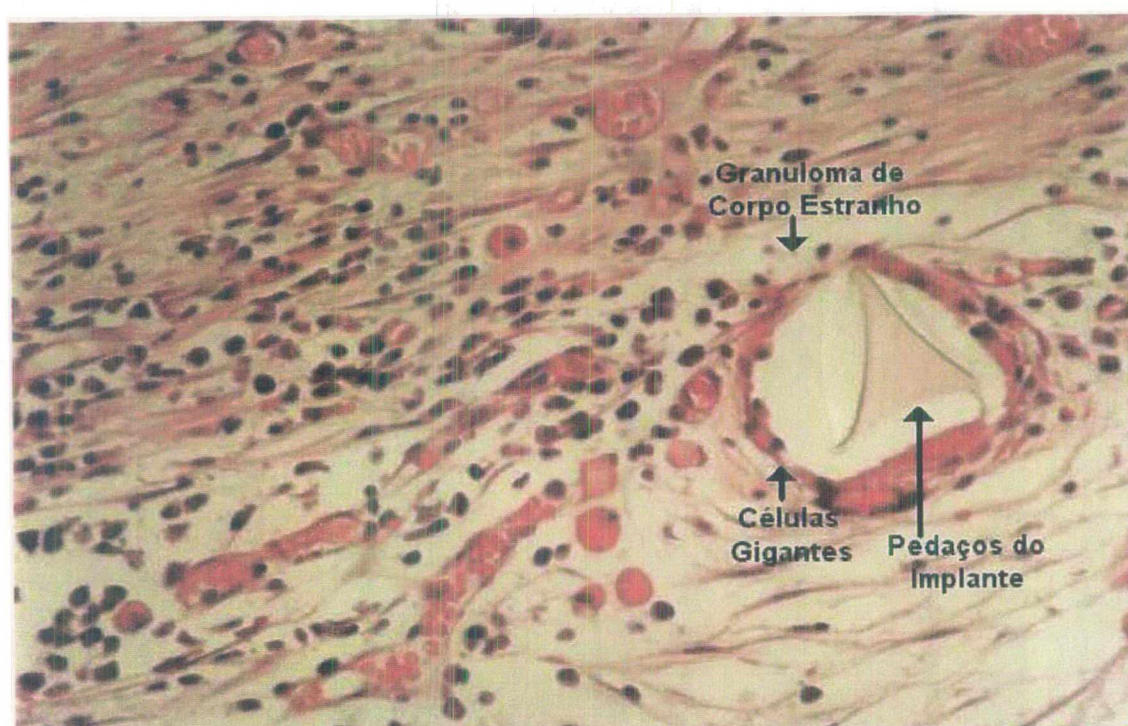
<sup>(n)</sup> EXCEL<sup>®</sup>: Programa Map da Microsoft. Copyright<sup>©</sup> 1995-1997 MapInfo Corporation.

<sup>(o)</sup> NIKON<sup>®</sup> Corporation Imaging Company. USA.



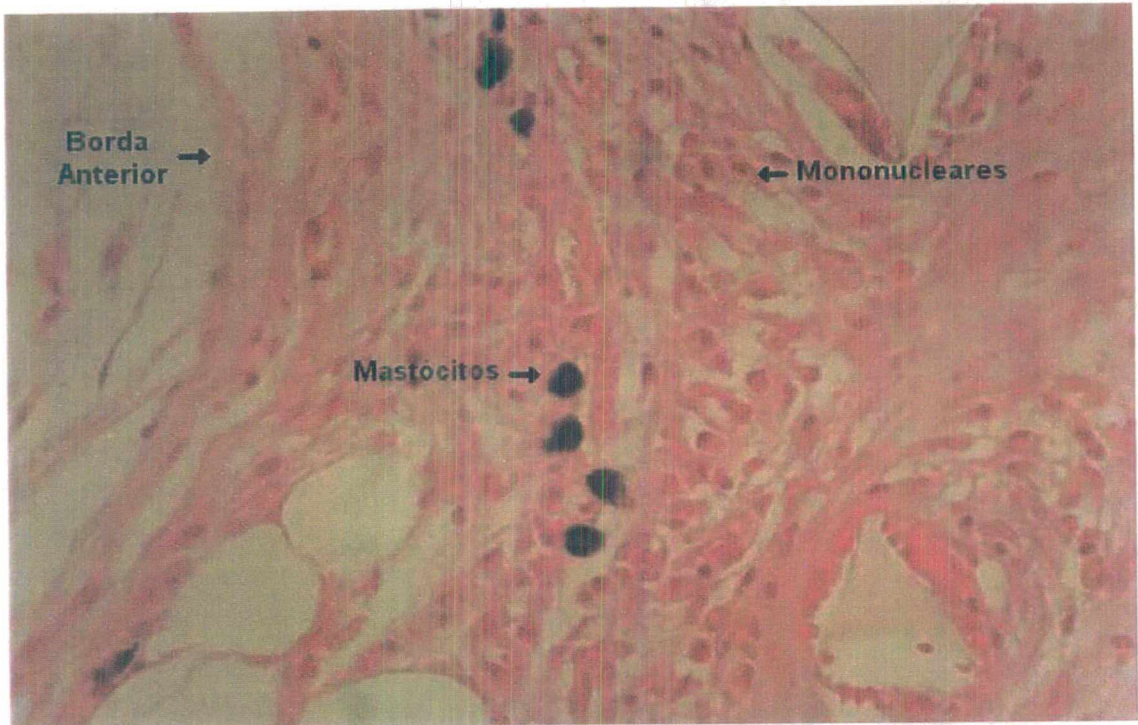


**FIGURA 9** – Ilustração esquemática da ocular histométrica na análise da espessura do tecido conjuntivo neoformado.

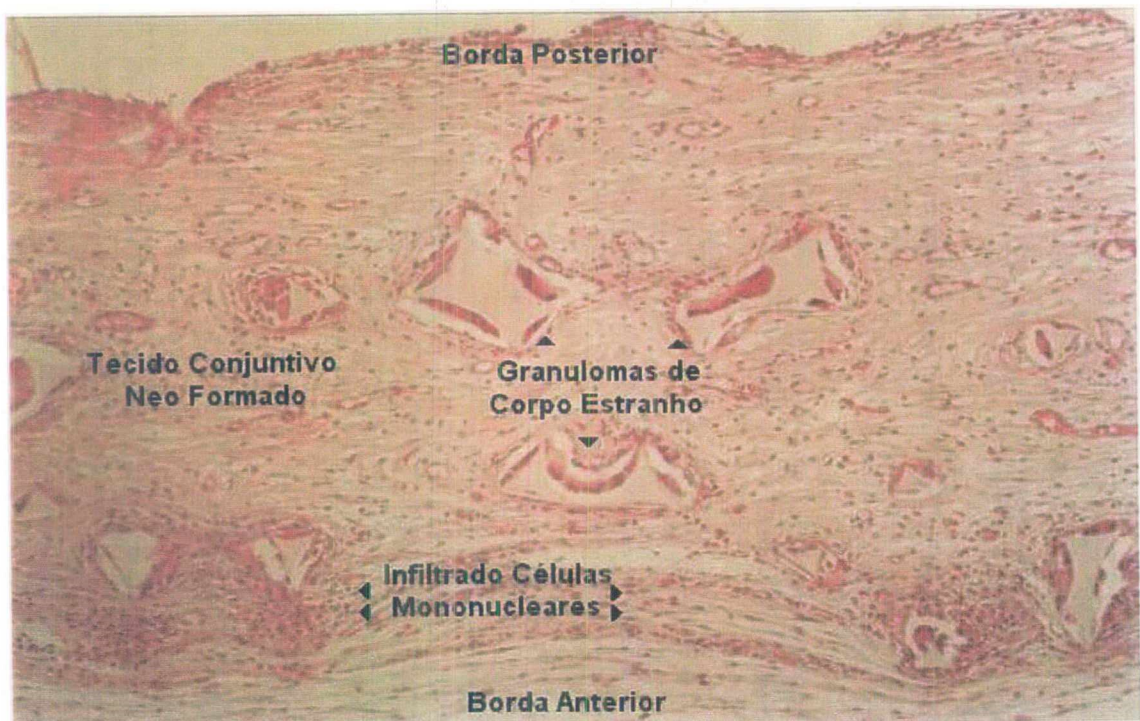


**FIGURA 10** – Avaliação histológica com objetiva 40x. Observar célula gigante de corpo estranho envolvendo fragmentos do implante.



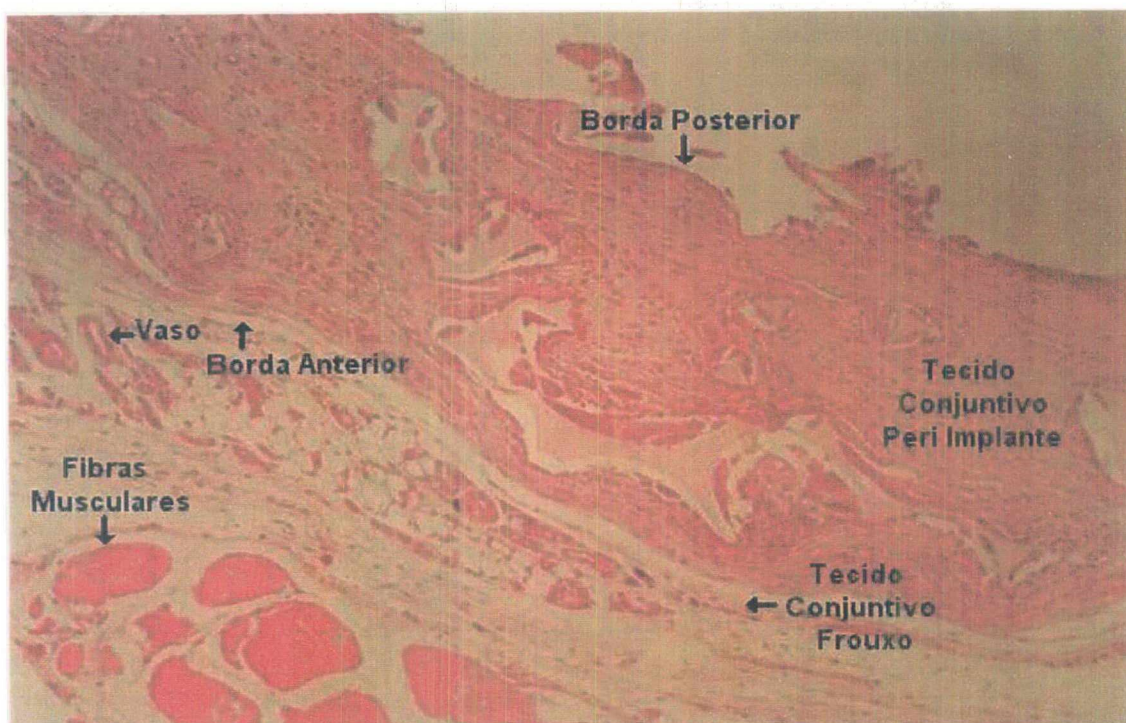


**FIGURA 11** – Avaliação histológica com objetiva 20x. Observa-se células mastócitos e mononucleares, junto ao tecido conjuntivo do implante.

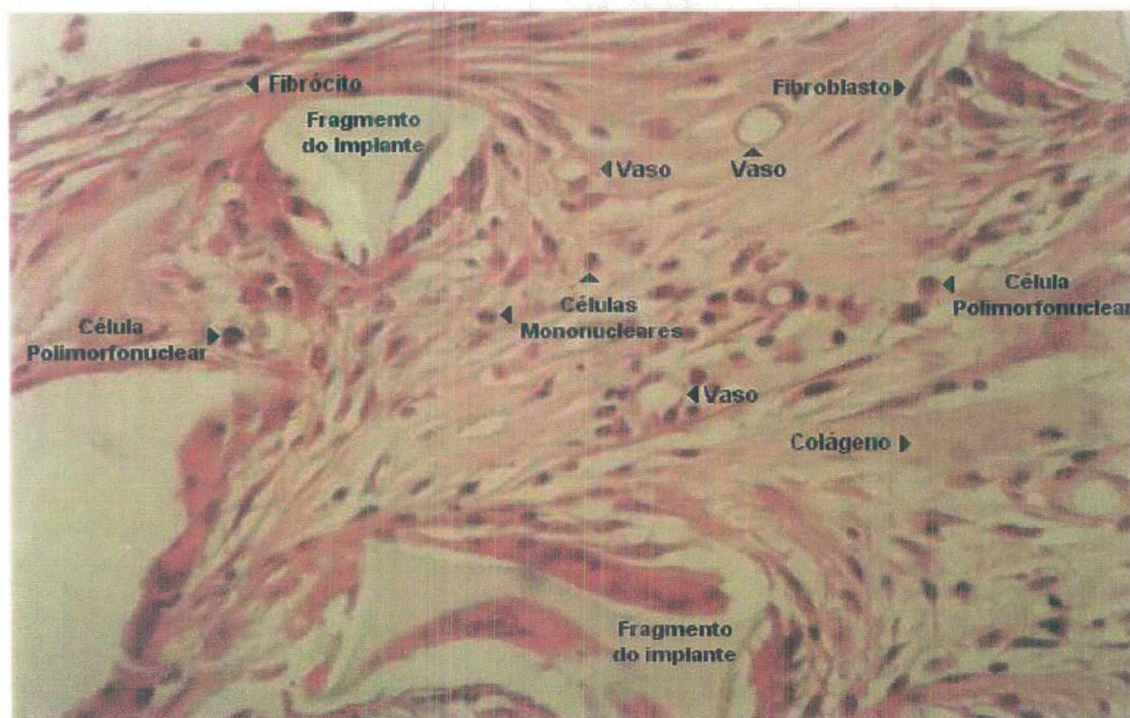


**FIGURA 12** – Avaliação histológica objetiva de 10x. Observa-se infiltrado de mononucleares, granulomas de corpo estranho no tecido conjuntivo neo formado, evidenciando-se a borda anterior e posterior.



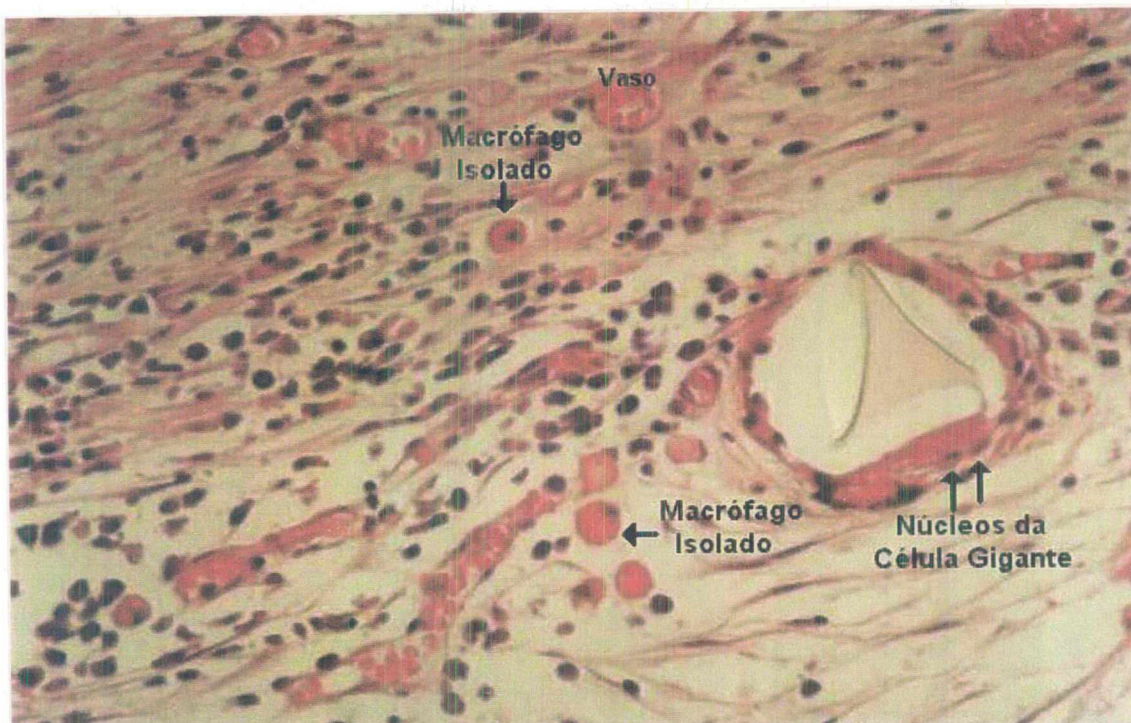


**FIGURA 13** – Avaliação histológica com objetiva de 10x. Observa-se fibras musculares separadas do tecido conjuntivo neo formado peri-implante, por um tecido conjuntivo frouxo.



**FIGURA 14** – Avaliação histológica com objetiva de 20x. Observa-se células mononucleares, polimorfonucleares, fibroblastos, fibrócitos, colágeno, granulomas de corpo estranho com fragmentos do implante, além de vasos no tecido conjuntivo peri-implante.





**FIGURA 15** – Avaliação histológica com objetiva de 40x. Observa-se células macrófagos isolados, granulomas de corpo estranho e núcleos da célula gigante e numerosos vasos neoformados.

### 3.10 AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A base de dados criada no programa EXCEL<sup>®</sup> (*Office 2000*) foi submetida à análise estatística, utilizando o programa STATISTICA 6.0<sup>®(p)</sup> (STATSOFT).

A análise de variâncias para verificar a homogeneidade da amostra foi realizada através do teste de LEVENE<sup>69</sup>.

Utilizou-se medidas descritivas, procedimentos estatísticos multivariados (MANOVA<sup>69</sup>) e análise discriminante.

---

<sup>(p)</sup>STATISTICA<sup>®</sup>: Programa informático para cálculos estatísticos. Copyright © 1984-1998 pela Stat Soft Inc.

Adotou-se um nível de significância de  $\alpha = 0,05$ , anotando-se com um asterisco (\*) as tabelas onde houve significância estatística.

#### 4. RESULTADOS

A média da medida da espessura da borda superior da cápsula fibrótica foi de 654,6 $\mu$ , com desvio padrão de 108,5 $\mu$ , mediana de 641,7 $\mu$ , quartil(Q)25= 600 $\mu$  e quartil(Q)75= 705,0 $\mu$  (TABELA 1).

**TABELA 1** – Medidas da espessura da borda superior, com média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupo	Média( $\mu$ )	Desvio Padrão( $\mu$ )	Q25( $\mu$ )	Mediana( $\mu$ )	Q75( $\mu$ )
1	633,3	102,6	573,3	640,0	660,0
2	773,8	99,9	694,2	762,5	853,3
3	612,0	45,6	603,3	606,7	646,7
4	669,3	100,0	600,0	643,3	713,3
5	729,3	156,4	643,3	666,7	733,3
6	628,3	66,0	606,7	623,3	673,3
7	560,0	44,3	515,0	563,3	600,0
<b>Média Geral</b>	<b>654,6</b>	<b>108,5</b>	<b>600,0</b>	<b>641,7</b>	<b>705,0</b>

A média da medida da espessura da borda inferior da cápsula fibrótica foi de 677,0 $\mu$ , com desvio padrão de 119,3 $\mu$ , mediana de 660,0 $\mu$  e Q25= 606,7 $\mu$  e Q75= 755,0 $\mu$  (TABELA 2).

A média do número de células mononucleares foi de 5,63 células (cels.), com desvio padrão de 2,61 cels., mediana de 5,5 cels. e Q25= 3,67 cels. e Q75= 6,67 cels. (TABELA 3).

**TABELA 2** – Medidas da espessura da borda inferior, com média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupo	Média( $\mu$ )	Desvio Padrão( $\mu$ )	Q25( $\mu$ )	Mediana( $\mu$ )	Q75( $\mu$ )
1	679,3	58,4	645,0	676,7	690,0
2	641,7	217,3	480,0	603,3	803,3
3	632,3	46,3	620,0	630,0	665,0
4	785,7	123,0	766,7	785,0	873,3
5	583,3	74,0	540,0	550,0	650,0
6	660,0	71,3	615,0	640,0	710,0
7	749,3	120,2	655,0	750,0	850,0
<b>Média Geral</b>	<b>677,0</b>	<b>119,3</b>	<b>606,7</b>	<b>660,0</b>	<b>755,0</b>

**TABELA 3** – Medidas do número de células (cels.) mononucleares, com a média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupos	Média(cels.)	Desvio Padrão(cels.)	Q25(cels.)	Mediana(cels.)	Q75(cels.)
1	8,33	2,33	6,67	8,00	8,00
2	6,88	0,53	6,58	6,67	7,17
3	6,00	1,35	5,00	5,67	6,67
4	5,73	1,94	4,67	5,33	5,67
5	3,47	0,80	3,00	3,67	4,00
6	2,83	0,55	2,67	3,00	3,00
7	6,43	4,11	4,50	5,67	7,00
<b>Média Geral</b>	<b>5,63</b>	<b>2,61</b>	<b>3,67</b>	<b>5,50</b>	<b>6,67</b>

A média do número de células polimorfonucleares foi de 1,28 células (cels.), com desvio padrão de 0,73 cels., mediana de 1,33 cels. e Q25= 0,67 cels. e Q75= 1,67 cels. (TABELA 4).

**TABELA 4** – Medidas do número de células (cels.) de polimorfonucleares, com a média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupo	Média(cels.)	Desvio Padrão(cels.)	Q25(cels.)	Mediana(cels.)	Q75(cels.)
1	1,60	0,49	1,33	1,67	1,67
2	1,54	0,16	1,42	1,58	1,67
3	1,57	0,43	1,33	1,50	2,00
4	1,13	0,78	0,67	0,67	1,50
5	1,87	1,07	1,33	1,33	2,00
6	0,47	0,38	0,33	0,33	0,67
7	0,83	0,41	0,50	1,00	1,00
<b>Média Geral</b>	<b>1,28</b>	<b>0,73</b>	<b>0,67</b>	<b>1,33</b>	<b>1,67</b>

A média do número de células gigantes foi de 3,38 células (cels.), com desvio padrão de 1,79 cels., mediana de 3,0 cels. e Q25= 2,0 cels. e Q75= 4,67 cels. (TABELA 5).

**TABELA 5** – Medidas do número de células (cels.) gigantes, com a média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupo	Média(cels.)	Desvio Padrão(cels.)	Q25(cels.)	Mediana(cels.)	Q75(cels.)
1	3,00	0,85	2,67	3,00	3,00
2	1,92	0,74	1,50	1,67	2,33
3	1,80	0,51	1,67	2,00	2,00
4	1,87	0,99	1,67	2,00	2,33
5	4,07	1,21	3,33	4,67	4,67
6	4,53	0,96	3,67	5,00	5,33
7	6,17	1,13	5,33	6,50	7,00
<b>Média Geral</b>	<b>3,38</b>	<b>1,79</b>	<b>2,00</b>	<b>3,00</b>	<b>4,67</b>



A média do número de células macrófagos isolados foi de 1,75 células (cels.), com desvio padrão de 1,07 cels., mediana de 1,67 cels. e Q25= 1,0 cels. e Q75= 2,33 cels. (TABELA 6).

**TABELA 6** – Medidas do número de células (cels.) macrófagos isolados, com a média aritmética, desvio padrão, Q25, mediana, Q75 de todos os grupos, individual e globalmente.

Grupo	Média(cels.)	Desvio Padrão(cels.)	Q25(cels.)	Mediana(cels.)	Q75(cels.)
1	1,40	0,42	1,00	1,50	1,50
2	2,33	0,82	1,67	2,50	3,00
3	2,77	0,92	2,00	2,33	3,50
4	2,30	1,39	1,67	2,50	3,00
5	0,93	0,83	0,33	0,67	1,00
6	1,53	0,99	1,33	1,67	2,00
7	1,07	0,80	0,50	1,33	1,50
Média Geral	1,75	1,07	1,00	1,67	2,33

Comparação dos resultados obtidos dos grupos com e sem o uso de antimicrobianos (QUADRO 1).

**QUADRO 1** – Comparação dos resultados obtidos entre os grupos com e sem o uso de antimicrobianos, em relação aos tipos celulares pesquisados.

TIPOS CELULARES / GRUPOS	SEM ANTIMICROBIANO	COM ANTIMICROBIANO
CÉLULAS GIGANTES	↓**	↑*
MONONUCLEARES	↑*	↓**
MACRÓFAGOS ISOLADOS	↑*	↓**
POLIMORFONUCLEARES	↑*	↓**
BORDA POSTERIOR	↑*	↓**
BORDA ANTERIOR	↑*	↓**

\* ↑ : Aumento do número de células.  
\*\* ↓ : Diminuição do número de células.

A análise da condição de homogeneidade de variâncias, segundo o teste de LEVENE , evidenciou que a amostra é homogênea, pois a probabilidade de significância (p) foi maior ou igual a 0,05, para um nível de significância adotada ( $\alpha$ ) de 0,05 (TABELA 7). Sendo, portanto, aceita para a aplicação do teste de análise de variância multivariada (MANOVA), afim de avaliar as diferenças dos achados dos 7 grupos experimentais.

**TABELA 7 – Análise do teste de LEVENE de homogeneidade de variâncias de todas as variáveis.**

<b>Variáveis</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Borda Superior</b>	1,27	0,30*
<b>Borda inferior</b>	2,50	0,05
<b>Monucleares</b>	2,20	0,07*
<b>Polimorfonucleares</b>	2,15	0,08*
<b>Células gigantes</b>	1,19	0,34*
<b>Macrófagos isolados</b>	1,05	0,42*

\*  $p > 0,05$

Na aplicação do teste de MANOVA, obteve-se Lambda ( $\lambda$ ) de WILKS' de 0,02326 e a probabilidade de significância  $p = 0.0000001$ , mostrando que houve diferença histológica estatisticamente significativa entre os grupos.

Na análise discriminante evidenciou-se que a amostra distribuiu-se de maneira uniforme

Para ratificar os achados dos testes anteriores, realizou-se o teste de análise discriminante. Observando-se que as medidas histológicas se posicionaram em ordem decrescente de discriminação das células gigantes, mononucleares, macrófagos isolados, polimorfonucleares, borda capsular

superior e borda capsular inferior, respectivamente, em que a discriminação de células gigantes e de células mononucleares foi estatisticamente significativa. Havendo também, uma tendência de discriminação estatisticamente significativa no número de macrófagos isolados (TABELA 8).

Observou-se que o grupo controle teve uma tendência de centro, na distribuição, ponto (0;0) (eixo) e que os grupos experimentais II, III, IV distribuíram-se a sua direita, e os grupos V, VI e VII, a sua esquerda (FIGURA 16).

**TABELA 8 – Avaliação pelo teste de análise discriminante.**

<b>TIPO CELULAR</b>	<b>LAMBDA WILKS'</b>	<b>p</b>
<b>Células Gigantes</b>	0,08	0,00*
<b>Mononucleares</b>	0,04	0,03*
<b>Macrófagos Isolados</b>	0,04	0,08
<b>Polimorfonucleares</b>	0,04	0,12
<b>Borda Capsular Superior</b>	0,03	0,17
<b>Borda Capsular Inferior</b>	0,03	0,26

\*  $p < 0,05$

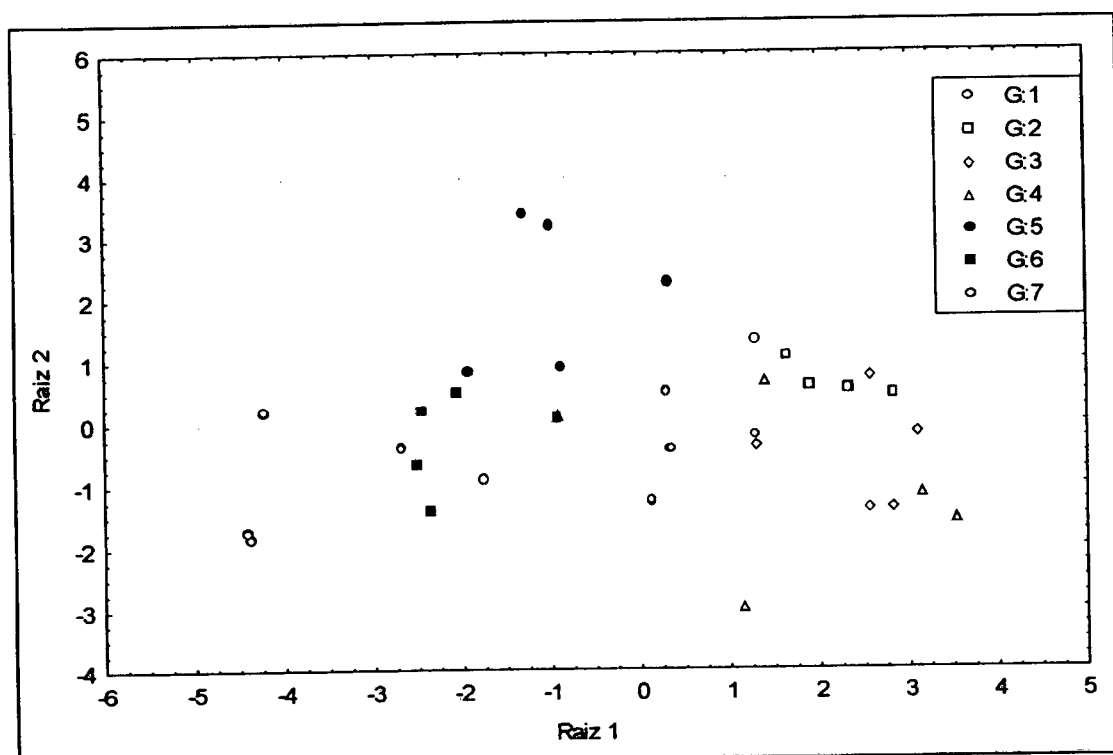


FIGURA 16 – Distribuição dos grupos na análise discriminante.

## 5. DISCUSSÃO

A procura de um substituto para a glândula mamária, tanto na sua ausência, nas hipoplasias ou hipotrofias, quanto nas reconstruções após mastectomia, teve longa história de insucessos até o advento dos implantes de silicone <sup>1, 2</sup>.

No entanto, os implantes de silicone não estão isentos de complicações, sendo que a contratura capsular é a principal complicação e uma das maiores causas de queixas e frustrações nas mamoplastias de aumento, tanto como intuito estético como reparador <sup>1, 2, 53, 54, 55, 56</sup>.

Vários trabalhos tiveram como objetivo buscar a etiologia da contratura capsular: imunológica, contaminação microbiana, tipo de cirurgia e material do implante utilizado <sup>1, 2, 56, 69, 70</sup>.

Acredita-se que a etiologia da contratura capsular seja multifatorial, em que a presença de contaminação bacteriana do sítio operatório seria indicada como principal fator etiológico <sup>56, 63</sup>.

Modelos experimentais demonstraram que a inoculação de bactérias no sítio operatório leva ao aumento da espessura da cápsula formada ao redor dos implantes <sup>62</sup> e estudos clínicos detectaram somente correlação entre a cultura positiva e a contratura capsular <sup>61</sup>.

Os principais microorganismos encontrados em implantes mamários ou na cápsula fibrosa formada ao redor das próteses são: *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* e *Propionibacterium acnes*. O *S. epidermidis*, citado por diversos autores, é considerado o principal agente causal da contratura capsular <sup>57, 58, 61</sup>.

Após esta constatação, foi este o microorganismo de escolha para a contaminação dos implantes realizada neste estudo.

SHAH <sup>62</sup> avaliou a contaminação do implante com *S. epidermidis* e a contratura capsular em coelhos, demonstrando real correlação entre a contaminação bacteriana e espessura capsular. Utilizou concentrações bacterianas crescentes de  $10^1$ ,  $10^3$ ,  $10^5$ ,  $10^7$ .

Assim, as concentrações utilizadas no presente trabalho foram as mesmas de SHAH <sup>62</sup>. Retirou-se somente o grupo  $10^7$ , pois naquele trabalho todos os implantes sofreram extrusão.

SHAH <sup>62</sup> avaliou histologicamente a capsula peri-implante na 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> e 8<sup>a</sup> semana após a implantação, não observando diferença com o tempo.

BROHIM <sup>69</sup>, em um estudo com ratos, avaliou a reação tecidual, utilizando implantes de silicone texturizados em 28 dias após terem sido inseridos.

KOSSOVSKY <sup>56</sup>, em estudo experimental, avaliou histologicamente a cápsula peri-implante no 3<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup>, 16<sup>o</sup> e 40<sup>o</sup> dia após a inclusão dos implantes.

O conteúdo de colágeno do tecido lesional eleva-se rapidamente entre o 6<sup>o</sup> e o 17<sup>o</sup> dia e nada após o 42<sup>o</sup> dia, sendo que o ganho em resistência após o 17<sup>o</sup> dia é devido à remodelação do colágeno, não estando correlacionado com o conteúdo total de colágeno <sup>64, 65</sup>. Diante disso, optou-se retirar os implantes na 4<sup>a</sup> semana após o experimento.

Com o intuito de aumentar a esterilidade dos implantes muitas cirurgias utilizaram soluções com antimicrobianos, para irrigar os implantes antes da colocação. No entanto, o efeito deletério aos tecidos causados por estas soluções não está bem definido <sup>52, 59, 60</sup>.

ADAMS <sup>52</sup>, em estudo *in vitro*, comparando soluções antibióticas e suas concentrações com as bactérias comumente encontradas em implantes mamários, concluiu que para o máximo controle bacteriano e para o mínimo

efeito deletério aos tecidos, a solução de iodo povidona a 10% associada ao sulfato de gentamicina e cefazolina sódica poderia ser usada com bons resultados para neutralizar o efeito bacteriano. O seu uso possibilitaria, teoricamente, sob o ponto de vista clínico, reduzir a incidência da contratura capsular. Diante disso, a solução antimicrobiana escolhida para lavar os implantes contaminados com *Staphylococcus epidermidis*, antes de colocá-los nos animais, foi a preconizada no estudo acima.

Existem muitos trabalhos com resultados conflitantes e metodologias diferentes, todos utilizando implantes que apresentam incidência de contratura capsular muito variada e elevada (10-90%), quando comparado aos implantes revestidos com poliuretano (1 - 4%)<sup>1, 2, 50, 57, 58</sup>.

Apesar de ainda não ter sido inventado o implante ideal, o de silicone gel revestido com poliuretano tem demonstrado, clinicamente, uma menor incidência de contratura capsular<sup>1, 2, 53, 54, 55</sup>.

Com intuito de diminuir mais uma variável, que possa interferir na contratura capsular referente ao tipo de material do implante, estabeleceu-se o uso de implantes de silicone revestidos com poliuretano.

Na literatura pesquisada, os trabalhos experimentais e quase a totalidade dos estudos clínicos não utilizaram implantes de silicone revestidos com poliuretano, relacionando-os com a contratura capsular e a contaminação bacteriana<sup>50, 57, 58, 59, 60, 61, 62</sup>.

Os trabalhos experimentais publicados anteriores também não fizeram nenhuma correlação com a utilização de soluções antimicrobianas e alterações histológicas<sup>70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77</sup>. Justificando o interesse deste trabalho, em avaliar possíveis correlações existentes entre o implante de silicone revestido com poliuretano, alterações morfológicas, contaminação bacteriana do implante e o uso de soluções antimicrobianas.

Nos trabalhos experimentais presentes na literatura, foram utilizados animais como porcos da Guiné, coelhos, camundongos e ratos <sup>56, 62, 66, 78, 79</sup>. Neste estudo, utilizou-se ratos albinos fêmeas WISTAR, pela disponibilidade deste animal no biotério e também por ser amplamente difundido e aceito na literatura mundial.

Histologicamente, SHAH <sup>62</sup>, demonstrou que as cápsulas fibrosas dos implantes contaminados eram 2 a 3 vezes mais espessas, com mais fibrose e com abundante formação de colágeno e intenso infiltrado celular com leucócitos e macrófagos. Em contrapartida, as cápsulas fibrosas sem contaminação eram finas, consistindo de um tecido conectivo organizado de fibras predominantemente paralelas a superfície das próteses.

Os achados acima são contraditórios com o presente estudo em relação a espessura capsular, verificando-se não haver correlação entre a contaminação bacteriana e a espessura.

Em relação a celularidade, os resultados obtidos são semelhantes aos da literatura, apesar de não haver uma descrição morfométrica detalhada nos estudos pesquisados.

KOSSOVSKY <sup>56</sup>, em um estudo de histologia óptica e eletrônica da cápsula fibrosa e a presença de infecção, demonstrou não haver diferença qualitativa significativa entre as cápsulas do grupo controle e do grupo com contaminação. Porém, o grupo com contaminação por *S. epidermidis* teve maior número de macrófagos e células gigantes do corpo estranho do que o grupo sem contaminação.

Apesar de KOSSOVSKY <sup>56</sup> não descrever quantitativamente os tipos celulares, obteve-se de maneira similar, no presente estudo, um número maior de macrófagos nos grupos com contaminação e sem uso de solução antimicrobiana (grupos II, III e IV). Em contrapartida, observou-se um número menor de células gigantes de corpo estranho.



Em 1981, JENNY <sup>80</sup> descreveu a presença de macrófagos e células gigantes nas cápsulas formadas ao redor dos implantes mamários de silicone utilizados em humanos, mostrando que os polímeros de silicone estavam presentes tanto no intracelular como na matriz intercelular. Estando a resposta celular de macrófagos e de células gigantes de corpo estranho associadas com o silicone.

Estudos sugerem que uma maior reação inflamatória celular aguda é inicialmente benéfica no começo da cicatrização, porém, posteriormente, pode servir de suporte para células contráteis dentro da cápsula fibrótica peri-implante, em que, quanto menor reação inflamatória ao redor do implante, menor a possibilidade de desenvolver a contratura capsular <sup>77, 80</sup>.

No presente estudo, observou-se em todos os grupos uma reação inflamatória peri-implante do tipo granulomatosa crônica.

No grupo contaminado e sem uso de antimicrobianos observou-se, também, a presença de um número maior de células características de padrão inflamatório agudo (polimorfonucleares). A literatura cita que a presença de um número maior de neutrófilos em uma inflamação crônica pode ser induzida pela presença bacteriana persistente, células necróticas ou por mediadores produzidos por macrófagos <sup>67</sup>.

A avaliação pelo teste de análise discriminante comprovou que o resultado de maior importância e diferente estatisticamente entre os grupos foi o número de células gigantes e de células mononucleares. Observou-se que os grupos V, VI e VII tiveram um maior número de células gigantes de corpo estranho em contra partida dos grupos II, III e IV, que tiveram um menor número. Em relação as células mononucleares, os grupos V, VI e VII tiveram um menor número, em contra partida dos grupos II, III e IV, que tiveram um maior número.

Tais achados, em relação aos fatores discriminantes acima, sugerem que o maior estímulo provocado pela contaminação bacteriana sem o uso de antimicrobianos levou a uma ativação maior de mononucleares. Em contrapartida, no grupo em que se usou o antimicrobiano houve uma menor ativação de mononucleares acarretando um padrão inflamatório granulomatoso mais intenso, evidenciando-se, indiretamente, o efeito da solução antimicrobiana em diminuir a reação inflamatória de mononucleares, favorecendo a resposta de corpo estranho.

De acordo com a literatura, em um processo inflamatório, quanto maior o número de mononucleares, principalmente macrófagos, maior será o dano tecidual, maior a angiogênese, maior o número de fibroblastos e, conseqüentemente, maior fibrose <sup>67</sup>.

Há, portanto, necessidade de criar novas pesquisas para determinar se a longo prazo estas reações inflamatórias granulomatosas crônicas acarretarão alterações peri-implantes a ponto de surgir a mais comum e mais importante das complicações, a contratura capsular.

## 6. CONCLUSÕES

1. O padrão histológico da reação inflamatória ao redor dos implantes de silicone revestidos com poliuretano é do tipo crônica granulomatosa de corpo estranho.
2. Não há correlação entre a concentração de bactérias *Staphylococcus epidermidis* e as alterações morfométricas.
3. O uso de solução antimicrobiana diminui a reação de células mononucleares, com aumento de células gigantes de corpo estranho.

## 7. REFERÊNCIAS

- 1- Rebello C. Mamoplastias de aumento com prótese mamárias de silicone revestidas de poliuretano. Rev Soc Bras Cir Plast 1993; 8(1/3): 47-64.
- 2- Pitanguy I, Salgado F et al. Estágio atual dos implantes mamários. Ver Bras Cirur 1991; 81(6): 291-9.
- 3- Rees TD, La Trenta GS. Aesthetic plastic surgery, 2ª. ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1994; 1003-50.
- 4- Czerny V. Plastic Ersatz der Brustdruse durch ein Lipoma. Chir Kong Verhandl 1895; 2:126.
- 5- Berson M: Dermal-fat transplants used in building up the breast. Surgery 1945; 15: 451.
- 6- Bames HO. Breast malformations and a new approach to the problem of amall breast. Plast Reconstr Surg 1950; 5: 499.
- 7- Bames HO. Augmentation mammaplasty by lipotransplant. Plast Reconstr Surg 1953; 11:404.
- 8- Conway H, Smith J. Breast plastic surgery: reduction mammaplasty, mastopexy, augmentation mammaplasty and mamary construction. Plast Reconstr Surg 1958; 21:8.
- 9- Watson J. Some observations on fre fat grafts, with reference to their use in mammaplasty. Br J Plast Surg 1959; 12: 263.

- 10- Longacre JJ. The use of the local pedicle flaps for reconstruction of the breast after sub-total extirpation of the mammary gland and for the correction of distortion and atrophy of the breast due to excessive scar. *Plast Reconstr Surg* 1953; 11: 380.
- 11- Longacre JJ. Surgical reconstruction of the flat discoid breast. *Plast Reconstr Surg*, 1956; 17: 358.
- 12- Maliniac J. Harmful fallacies in mammaplasty . London, International Congress of Plast Surgery; 1950.
- 13- Marino H. Glandular mastectomy: immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1952; 10:204.
- 14- O'Connor CM. Glandular excision with immediate mammary reconstruction. *Plast Surg* 1964; 33:57.
- 15- Goulian D Jr, McDivitt RW. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction of the breast using the dermal mastopexy technique. *Plast Reconstr Surg* 1972; 50: 211.
- 16- Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79:267.
- 17- Gersuny R (cited by Thorek M). Plastic surgery of the breast and abdominal wall. Illinois: Springfield; 1942.
- 18- Uchida J. Clinical Application of cross-linked dimethylpolysiloxane; restoration of breast, chest, atrophy of infantile paralysis, funnel-shaped chest, etc. *Jpn F Plast Reconstr Surg* 1961; 4:303.
- 19- Nonaschuk JS. Injected dimethylpolsiloxane fluid: a study of the antibody and histologic response. *Plast Reconstr Surg* 1968; 42:562.

- 20- Boo-Chai K. The complication of augmentation mammaplasty by silicone injection. *Br J Plast Surg* 1969; 22:281.
- 21- Chaplin CH. Loss of both breast from injection of silicone (with additive). *Plast Reconstr Surg* 1969; 44: 447.
- 22- Kopf EH, Vinnik CA, Bongiovi JJ, Dombrowski DJ. Complications of silicone injections. *Rocky Med J* 1976; 73:77.
- 23- Ortiz-Monasterio F, Triglos I. Management of patients with complications from injections of foreign material into the breast. *Plast Reconstr Surg*. 1972; 50: 42.
- 24- Pangman WJ II. Comments on breast plasty. *South Gen Pract Med Surg* 1953; 115:256.
- 25- Pangman WJ, Wallace RM. The use of plastic prostheses in breast plastic and other soft tissue surgery. Presented at the 6<sup>th</sup> Congress of the Pan-Pacific Surgical Association, October 7;1954.
- 26- Edgerton MT, McClary AR. Augmentation mammaplasty. *Plast Reconstr Surg* 1958; 21:279.
- 27- Edgerton MT, Meyer E, Jacobson WE. Augmentation mammaplasty. II. Further surgical and psychiatric evaluation. *Plast Reconstr Surg*. 1961; 27: 279.
- 28- Conway H, Dietz GH. Augmentation mammaplasty. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 114: 573.
- 29- Pickrell KL. Na evaluation of etheron as na augmentation material in plastic and reconstructive surgery. A long-term clinical and experimental study. Presented at the Annual Meeting of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgery. Honolulu, Hawaii, October; 1962.

- 30- Arion HG. Retromammary prosthesis. CR Soc Fr Gynecol 1965; 5.
- 31- Rees TD, Guy CL, Coburn RJ. The use of inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52:609.
- 32- Regnault O. Abdominal lipectomy, a low "W" incision. Internal microfilm. *Aesthetic Plast Surg* 1972.
- 33- Williams JE. Experience with a large series of silastic breast implants. *Plast Reconstr Surg*. 1972; 49: 253.
- 34- Grossman AR. The current status of augmentation mammoplasty. *Plast Reconst Surg* 1973; 52:1.
- 35- Capozzi A. Clinical experience with Heyer-Schulte inflatable implants in breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1986;77: 772.
- 36- McKinney P, Tresley G. Long-term comparison of patients with gel saline mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72:27.
- 37- Cronin T, Gerow F. Augmentation mammoplasty – a new "natural feel" prosthesis. In: Transactions of the Third International Congress Of Plastic Surgeons. Amsterdam: Excerpta Medica 1964; 41-9.
- 38- Baker JL Jr. Augmentation mammoplasty. In Owsley J, Petersen R, editors. Symposium on aesthetic surgery of the breast. St. Louis: CV Mosby; 1978.v.18.
- 39- Bergman R, Van der Ende A. Exudation of silicone through the envelope of gel-filled breast prostheses: na in vitro study. *Br J Plast Surg* 1979;32:31.
- 40- Caffé HH. The influence of silicone bleed on capsular contracture. *Ann Plast Surg* 1986;17(4): 284-7.

- 41- Vargas A. Shedding of silicone particles from inflatable breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64: 252.
- 42- Burkhardt B: 1985 Supplement to augmentation mammoplasty and capsular contracture, 1963-1983. Na annotated review and guide to the literature. Tucson: Privately Published; 1985.
- 43- Ashley FL. A new type of breast prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1970; 45: 421.
- 44- Melmed E. Polyurethane implants: a six year review of 416 patients. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82:285.
- 45- Hester R, Nahai F, Bostwick J, Cukic J. A 5 year experience with polyurethane-covered mammary prostheses for tretment of capsular contracture, primary augmentation mammoplasty, and breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1988; 15: 569.
- 46- Shapiro M. Smooth VS. Rough: um 8 years survey of mammary prosthese. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84: 449.
- 47- Melmed E. Treatment of breast contractures with open capsulotomy and replacement of gel prostheses with polyurethane covered implants. *Plast Reconstr Surg* 1990; 86:270.
- 48- Smahel J. Tissue reactions to breast implants coated with polyurethane. *Plast Reconstr Surg* 1978; 61: 80.
- 49- Slade C, Peterson H. Disappearance of the polyurethane cover of the Ashley Natural-Y prosthesis. *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 379.
- 50- Zedda S, Cirila A, Aresin G, Sala C. Occupational type test for the etiological diagnosis of asthma due to toluene diisocyanate. *Respiration* 1976;33:14.



- 51- Pienta R, Shah M, Lebherz W, Andrews A. Correlation of bacterial mutagenicity and hamster cell transformation with tumorigenicity induced by 2,4-toluenediamine. *Cancer Lett* 1977; 3:45.
- 52- Batich C, Williams J, King R. Toxic hydrolysis product from a biodegradable foam implant. *J Biomed Mater Res* 1989; 23:311.
- 53- Burkhardt BR. Capsular contracture: Hard breasts, soft data. *Clin Plast Surg* 1988; 15(4): 521-332.
- 54- Handel N, Jensen A et al. The fate of breast implants: a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 1995: 1521-33.
- 55- Vázquez G. A ten-year experience using polyurethane-covered breast implants. *Aesth Plast Surg* 1999; 23: 189-196.
- 56- Kossovsky MDN, Heggors JP et al. Acceleration of capsule formation around silicone implants by infection in a Guinea pig model. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73(1): 91-6.
- 57- Dobke MK, Svahn JK et al. Characterization of microbial presence at the surface of silicone mammary implants. *Ann Plast Surg* 1995; 34(6): 563-71.
- 58- Ahn CY, Ko CY et al. Microbial evaluation: 139 implants removed from symptomatic patients. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 1225-9.
- 59- Burkhardt BR, Fried M et al. Capsules, infection, and intraluminal antibiotics. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68(1): 13-47.
- 60- Burkhardt BR, Dempsey PD et al. Capsular contracture: A prospective study of the effect of local antibacterial agents. *Plast Reconstr Surg* 1986; 77(6): 919-30.

- 61- Netscher DT, Weizer G et al. Clinical relevance of positive breast periprosthetic cultures without overt infection. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1125.
- 62- Shah MDZ, Lehman JA et al. Does infection play a role in breast capsular contracture? *Plast Reconstr Surg* 1981; 68(1): 34-8.
- 63- Adams WP Jr, Conner WC et al. Optimizing breast pocket irrigation: na in vitro study and clinical implications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(1): 334-43.
- 64- Gayou R, Rudolph R. Capsular contraction around silicone mammary prostheses. *Ann Plast Surg* 1979; 2: 62.
- 65- Gayou RM. A histologic comparison of contracted and noncontracted capsules around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 1979 ; 63(5): 700-7.
- 66- Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*, 9<sup>a</sup>ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999. p. 86-112.
- 67- Robbins SL, Cotran RS. *Pathologic basis of disease*, 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1994. p.51-92.
- 68- Mandarin-De-Lacerda CA. *Métodos quantitativos em morfologia*. Rio de Janeiro: EDUERJ, 1995. p. 151
- 69- Johnson RA, Wichern DW. *Applied multivariate statistical analysis*, 4<sup>th</sup> ed. USA: Prentice Hill; 1998.
- 70- Brohim RM, Foresman PA, Hildebrandt PK, Rodeheaver GT. Early tissue reaction to textured breast implant surfaces. *Ann Plast Surg* 1992; 28(4):354-62.

- 71- Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res* 2001;58(1):88-96.
- 72- Danino A, Rocher F, Blanchet-Bardon C, Revol M, Servant JM. A scanning electron microscopy study of the surface of porous-textured breast implants and their capsules. Description of the "velcro" effect of porous-textured breast prostheses. *Ann Chir Plast Esthet* 2001; 46(1):23-30.
- 73- Hodgkinson DJ. Buckled upper pole breast style 410 implant presenting as a manifestation of capsular contraction. *Aesthetic Plast Surg* 1999; 23(4):279-81.
- 74- Wyatt LE, Sinow JD, Wollman JS, Sami DA, Miller TA. The influence of time on human breast capsule histology: smooth and textured silicone-surfaced implants. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(6):1922-31.
- 75- Hammerstad M, Dahl BH, Rindal R, Kveim MR, Roald HE. Quality of the capsule in reconstructions with textured or smooth silicone implants after mastectomy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1996; 30(1):33-6.
- 76- Netscher DT, Weizer G, Wigoda P, Walker LE, Thornby J, Bowen D. Clinical relevance of positive breast periprosthetic cultures without overt infection. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96(5):1125-9.
- 77- Thuesen B, Siim E, Christensen L, Schroder M. Capsular contracture after breast reconstruction with the tissue expansion technique. A comparison of smooth and textured silicone breast prostheses. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995; 29(1):9-13.

- 78- Bucky LP, Ehrlich HP, Sohoni S, May JW Jr. The capsule quality of saline-filled smooth silicone, textured silicone, and polyurethane implants in rabbits: a long-term study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(6):1123-31; discussion 1132-3.
- 79- Friedman HI, Friedman AC, Carson K. The fate of the fibrous capsule after saline implant removal. *Ann Plast Surg* 2001; 46(3):215-21.
- 80- Jenny H, Smahel J. Clinicopathologic correlations in pseudocapsule formation after breast augmentation. *Aesthet Plast Surg* 1981; 5:63.

## NORMAS ADOTADAS

1. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal – Os princípios éticos da experimentação.
2. d'Acampora, AJ – Investigação experimental – do planejamento à redação final – 1.<sup>a</sup> edição, Florianópolis, Papa Livros, 2001. 81 p.
3. DeCS – Descritores em Ciência da Saúde. São Paulo, Bireme, 1992. 1111p.
4. International committee on veterinary gross anatomical nomenclature – Nomina anatomica veterinaria. 3 ed. New York, Ithaca, 1983. 216p.
5. International Committee of Medical Journal Editors. Uniforme requirements for manuscripts submitted to biomedical journal. Ann Intern Med 1997: 126:36.

## RESUMO

**Introdução:** A procura de um substituto para a glândula mamária, tem longa história de insucessos até o advento dos implantes de silicone. A contratura capsular é uma das complicações mais comuns, e a presença de contaminação bacteriana do sítio operatório, tem sido indicada como seu principal fator etiológico. As alterações histológicas peri-implantes são escassas na literatura.

**Objetivo:** Avaliar, histologicamente, a reação inflamatória aos implantes de silicone revestidos por poliuretano, com contaminação bacteriana, associada ou não ao uso de antimicrobianos.

**Método:** Utilizou-se 35 ratos **WISTAR**. Os animais foram divididos em 7 grupos: I- Controle, II- contaminação da cavidade do implante com  $10^1$  bactérias/ml, III- contaminação da cavidade do implante com  $10^3$  bactérias/ml, IV- contaminação da cavidade do implante com  $10^5$  bactérias/ml, V- contaminação idêntica ao grupo II e imersão dos implantes em solução antimicrobiana, VI- contaminação idêntica do grupo III e imersão dos implantes em solução antimicrobiana, VII- contaminação idêntica do grupo IV e imersão dos implantes em solução antimicrobiana. Avaliou-se morfometricamente as cápsulas peri-implantes após 30 dias da introdução.

**Resultados:** Os fatores com maior poder discriminante foram as células gigantes de corpo estranho e os mononucleares. Não houve correlação entre as concentrações bacterianas e as alterações histológicas.

**Conclusões:** 1) O padrão histológico da reação inflamatória ao redor dos implantes de silicone revestidos com poliuretano é do tipo crônica granulomatosa de corpo estranho; 2) não há correlação entre a concentração de bactérias *Staphylococcus epidermidis* e as alterações morfométricas; 3) o uso de solução antimicrobiana diminui a reação de células mononucleares, com aumento de células gigantes de corpo estranho.

## SUMMARY

**Introduction:** The search of a substitute for mammary gland has a long unsuccessful history until the silicone implants discovery. The capsular contracture is one of the most common complications, and the bacterial contamination presence from the surgery site has been indicated as its main etiological factor. The peri-implant histological alterations are short in the literature.

**Objective:** Evaluating histologically the silicone peri-implant coated by polyurethan inflammation associated to the use of anti-microbial and bacterial contamination.

**Method:** It was used 35 rats **WISTAR**. The animals were divided in 7 groups: I – Control; II – implant cavity contamination with 10 bacteria/ml; III - implant cavity contamination with 10 bacteria/ml; IV – implant cavity contamination with 10 bacteria/ml; V – identical contamination to group II and implant immersions in anti-microbial solution; VI – identical contamination in group III and implant immersions in the anti-microbial solution; VII – identical contamination of group IV and implant immersions in anti-microbial solution. It was evaluated morphometrically the peri-implant capsules after 30 days of introduction.

**Results:** The factors with more discriminating power were the giants cells of a strange body and the mononuclear. There was no correlation between the bacterial concentrations and the histological alterations.

**Conclusion:** 1) The histological standard of the inflammatory reaction around the silicone implant coated with polyurethan is chronic granulomatosis type of a strange body; 2) there isn't correlation between concentration of *Staphylococcus epidermidis* and histological changes; 3) the use of anti-microbial solution decreased the mononuclear cell reactions, with the increase of giant cells in a strange body.



## **APÊNDICES**

**APÊNDICE 1**  
**PROTOCOLO DE PESQUISA**

PROTOCOLO DE PESQUISA

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DA REAÇÃO  
INFLAMATÓRIA AO IMPLANTES DE SILICONE  
REVESTIDOS COM POLIURETANO EM RATOS WISTAR

IDENTIFICAÇÃO		
DATA DO EXPERIMENTO:	DATA RETIRADA DO IMPLANTE:	
NÚMERO DO RATO:	PESO DO RATO:	IDADE DO RATO:
GRUPO EXPERIMENTAL:	NÚMERO DA FICHA:	

ANÁLISE HISTOLÓGICA
CÉLULAS GIGANTES:
POLIMORFONUCLEARES:
MONONUCLEARES:
MACRÓFAGOS ISOLADOS:
ESPESSURA BORDA CAPSULAR SUPERIOR:
ESPESSURA BORDA CAPSULAR INFERIOR:
OBSERVAÇÕES:

## **APÊNDICE 2**

### **BASE DE DADOS**

**Variáveis: grupo, tipos celulares, espessura das  
bordas da capsula fibrótica.**

**BASE DE DATOS**

GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
1	5	A	560	830	9	1	1	0
1	5	B	610	720	7	1	5	3
1	5	C	750	480	8	1	3	0
1	4	A	590	500	17	3	5	2
1	4	B	420	630	11	1	4	1
1	4	C	970	790	9	3	4	0
1	3	A	550	620	7	2	2	0
1	3	B	650	630	8	2	4	2
1	3	C	520	600	5	1	2	0
1	2	A	490	810	7	2	2	0
1	2	B	540	750	6	1	1	1
1	2	C	1320	510	7	2	3	0
1	1	A	590	830	6	1	4	2
1	1	B	430	570	8	2	3	1
1	1	C	500	910	10	1	2	1

GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
2	5	A	900	770	6	1	2	1
2	5	B	860	800	4	2	1	1
2	5	C	670	930	8	2	2	2
2	4	A	780	560	9	1	1	1
2	4	B	950	430	6	1	3	2
2	4	C	480	700	7	2	3	4
2	3	A	900	840	9	1	2	1
2	3	B	820	630	5	2	1	2
2	3	C	970	930	6	2	1	1
2	2	A	870	830	4	1	2	3
2	2	B	900	500	11	3	2	1
2	2	C	660	700	5	1	1	5
2	1	A	840	730	8	2	2	3
2	1	B	570	220	9	1	1	2
2	1	C	610	640	6	1	2	1

RUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
3	5	A	610	690	5	2	1	4
3	5	B	600	610	1	1	3	4
3	5	C	600	590	11	1	2	0
3	4	A	630	720	6	1	3	4
3	4	B	720	580	14	2	2	3
3	4	C	600	750	4	1	1	0
3	3	A	590	700	4	2	1	2
3	3	B	590	480	10	2	1	2
3	3	C	640	870	6	1	1	2
3	2	A	570	830	5	1	3	2
3	2	B	550	610	3	2	1	2
3	2	C	510	420	6	1	3	0
3	1	A	420	530	7	2	2	3
3	1	B	530	650	5	2	2	1
3	1	C	990	510	3	0	1	3



GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
4	5	A	610	870	3	1	2	0
4	5	B	910	800	8	1	6	1
4	5	C	620	700	6	0	1	0
4	4	A	440	810	3	1	3	0
4	4	B	700	620	7	3	1	2
4	4	C	760	870	6	3	1	6
4	3	A	670	970	5	0	1	3
4	3	B	970	450	6	2	0	0
4	3	C	920	1200	3	0	0	0
4	2	A	680	1100	10	0	3	3
4	2	B	630	720	8	1	3	2
4	2	C	490	900	9	1	1	0
4	1	A	610	530	4	0	1	2
4	1	B	730	720	4	0	3	2
4	1	C	590	530	4	3	2	1

GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
5	5	A	1570	310	3	3	5	2
5	5	B	620	560	3	1	3	3
5	5	C	800	640	3	0	6	2
5	4	A	740	450	5	3	3	0
5	4	B	500	890	4	1	3	0
5	4	C	690	680	4	0	4	1
5	3	A	580	370	4	0	5	1
5	3	B	640	680	5	1	5	1
5	3	C	600	710	3	2	4	1
5	2	A	780	670	1	1	4	0
5	2	B	620	550	6	10	6	1
5	2	C	600	730	4	0	6	1
5	1	A	770	500	2	2	3	0
5	1	B	700	750	2	3	3	1
5	1	C	730	700	3	1	1	0

GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
6	5	A	700	480	3	1	5	1
6	5	B	600	750	4	1	5	2
6	5	C	520	800	1	1	6	2
6	4	A	650	450	3	0	4	0
6	4	B	580	710	4	1	3	3
6	4	C	640	540	2	0	3	1
6	3	A	440	790	3	0	6	3
6	3	B	500	630	1	1	6	3
6	3	C	660	640	2	0	4	2
6	2	A	550	660	2	0	3	0
6	2	B	850	600	4	0	5	0
6	2	C	620	850	3	2	3	0
6	1	A	890	620	2	0	6	2
6	1	B	520	800	5	0	4	2
6	1	C	500	750	6	0	5	0

GRUPO	RATO	CORTE	B.Anterior	B.Posterior	MO	PMN	CCG	M I
7	5	A	530	1100	16	1	6	0
7	5	B	600	830	15	0	3	0
7	5	C	560	400	8	2	5	0
7	4	A	550	850	6	1	7	1
7	4	B	480	760	8	0	6	0
7	4	C	500	740	7	1	4	0
7	3	A	700	600	2	1	16	0
7	3	B	590	650	3	0	3	3
7	3	C	530	660	1	3	3	3
7	2	A	510	680	2	0	4	0
7	2	B	530	1000	5	1	7	1
7	2	C	500	770	4	1	7	2
7	1	A	770	400	5	0	4	1
7	1	B	520	720	6	0	8	1
7	1	C	510	700	6	1	4	2

## **ANEXOS**

## **ANEXO 1**

**LEI FEDERAL N.º 6.638 de 8 de Maio de 1979.**

### **ESTABELECE NORMAS PARA A PRÁTICA DIDÁTICO-CIENTÍFICA DA VIVISSECÇÃO DE ANIMAIS E DETERMINA OUTRAS PROVIDÊNCIAS.**

#### **ART. 1.º**

Fica permitida, em todo o território nacional, a vivissecção de animais, nos termos desta Lei.

#### **ART. 2.º**

Os biotério e os Centros de Experiências e demonstrações com animais vivos deverão ser registrados em órgão competente e por ele autorizados a funcionar.

#### **ART. 3.º**

A vivissecção não será permitida:

- I** – Sem o emprego de anestesia;
- II** – Em Centros de Pesquisas e estudos não registrados em órgãos competentes;
- III** – Sem a supervisão de técnico especializado;

IV – Com animais que não tenham permanecido mais de 15 dias em Biotérios legalmente autorizados;

V – Em estabelecimentos de ensino de primeiro e segundo graus e em quaisquer locais freqüentados por menores de idade.

#### **ART. 4.º**

O animal só poderá ser submetido às intervenções recomendadas nos protocolos das experiências que constituem a pesquisa ou os programas de aprendizado cirúrgico quando, durante ou após a vivisseção, receber cuidados especiais.

- \* 1.º Quando houver indicação, o animal poderá ser submetido a eutanásia sob estrita obediência às prescrições científicas.
- \* 2.º Caso não sejam submetidos a eutanásia, os animais utilizados em experiência ou demonstrações somente poderão sair do Biotério trinta dias após a intervenção, desde que destinados a pessoas ou entidades idôneas que por eles queiram responsabilizar-se.

#### **ART. 5.º**

Os infratores desta Lei estão sujeitos:

- I – Às penalidades cominadas no artigo 64, caput, do Decreto Lei n.º 3.688 de 3.10.1941, no caso de ser a primeira infração;
- II – À interdição e cancelamento do registro do Biotério ou do Centro de Pesquisa, no caso de reincidência.

#### **ART. 6.º**

O poder executivo, no prazo de noventa dias, regulamentará à presente Lei, especificando:



- I** – O Órgão competente para o registro e a expedição de autorização dos Biotérios e Centros de Experiências e demonstrações com animais vivos;
- II** – As condições gerais exigíveis para o registro e o funcionamento dos biotérios;
- III** – Órgão e autoridades competentes para a fiscalização dos Biotérios e Centros mencionados no inciso I.

**ART. 7.º**

Esta Lei entrará em vigor na data da sua publicação.

**ART. 8.º**

Revogam-se as disposições em contrário.

## **ANEXO 2**

**COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (COBEA), entidade filiada ao INTERNATIONAL COUNCIL FOR LABORATORY ANIMAL SCIENCE (ICLAS), recomenda:**

### **OS PRINCÍPIOS ÉTICOS DA EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL.**

#### **POSTULA-SE:**

##### **Artigo I**

Todas as pessoas que praticam experimentação biológica devem tomar consciência de que o animal é dotado de sensibilidade, memória e que sofre sem poder escapar à dor;

##### **Artigo II**

O experimentador é moralmente responsável por suas escolhas e por seus atos na experimentação animal;

### **Artigo III**

Procedimentos que envolvam animais devem prever e serem desenvolvidos considerando-se sua relevância para a saúde humana e animal, a aquisição de conhecimentos ou o bem da sociedade;

### **Artigo IV**

Os animais selecionados para um experimento devem ser de espécie e qualidade apropriadas a apresentar boas condições de saúde, utilizando-se o número mínimo necessário para se obter resultados válidos. Ter em mente a utilização de métodos alternativos tais como modelos matemáticos, simulação por computador e sistemas biológicos *In Vitro*;

### **Artigo VI**

Todos os procedimentos com animais que possam causar dor ou angústia precisam se desenvolver com sedação, analgesia ou anestesia adequada. Atos cirúrgico ou outros atos dolorosos não podem se implementar em animais não anestesiados e que estejam apenas paralisados por agentes químicos e/ou físicos;

## **Artigo VII**

Os animais que sofram dor ou angústia intensa ou crônica, que não possam se aliviar e os que não serão utilizados, devem sofrer eutanásia por método indolor e que não cause sofrimento ou estresse;

## **Artigo VIII**

A utilização de animais em procedimentos didáticos e experimentais pressupõe a disponibilidade de alojamento que proporcione condições de vida adequada às espécies, contribuindo para sua saúde e conforto. O transporte, a acomodação, a alimentação e os cuidados com os animais criados ou utilizados para fins biomédicos devem ser dispensados por técnico qualificado (veterinário);

## **Artigo IX**

Os investigadores e funcionário devem ter qualificação e experiência adequadas para exercer procedimentos em animais vivos. Deve-se criar condições para seu treinamento no trabalho, incluindo aspectos de trato e uso humanitário dos animais de laboratório.

O conteúdo destes artigos encerra três princípios básicos:

- sensibilidade, bom senso, boa ciência.